

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara t-taqsima 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tuyory 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

mL wieħed 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 magħmul f'ċelluli tal-ovarji tal-ħamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' 80 mg fih 0.10 mmol (1.76 mg) sodium u 2 mg (0.5 mg/mL) polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 200 mg fih 0.20 mmol (4.39 mg) sodium u 5 mg (0.5 mg/mL) polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 400 mg fih 0.39 mmol (8.79 mg) sodium u 10 mg (0.5 mg/mL) polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara sa tkanġi, bla kulur sa safra ċara b'pH ta' 6.2-6.8 u ozmolalità ta' 160-220 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatoidje (RA - *rheumatoid arthritis*)

Tuyory, f'kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għat:-

- trattament ta' RA 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 taturmur (TNF).

F'dawn il-pazjenti, Tuyory jista' jingħata bhala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament kontinwu b'MTX ma jkunx adegwat.

Tocilizumab nwtera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejla permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata f'kombinazzjoni ma' MTX.

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

Tuyory huwa indikat għat-trattament tal-COVID-19 f'adulti li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

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

Tuyory huwa indikat għat-trattament ta' sJIA attiva f'pazjenti ta' sentejn jew aktar, li ma rrispondewx b'mod adegwat għal terapija preċedenti b'medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) u kortikosteroidi sistemici. Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament b'MTX ma jkunx adegwat) jew f'kombinazzjoni ma' MTX.

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

Tuyory f'kombinazzjoni ma' MTX huwa indikat għat-trattament ta' pJIA (fattur reumatiku pożittiv jew negattiv u artrite oligoartikolari estiża) f'pazjenti ta' sentejn jew aktar, li ma rrispondewx b'mod adegwat għal terapija preċedenti b'MTX. Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament kontinwu b'MTX ma jkunx adegwat.

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

Tuyory huwa indikat għat-trattament tar-riċettur tal-antiġen kimera (CAR) CRS indott, inn Ċelluli T jew li jhedded il-ħajja f'adulti u pazjenti pedjatriċi ta' sentejn jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti kollha kkurati b'Tuyory għandhom jingħataw il-Kard tal-Pazjent.

Pożoloġija

Pazjenti b'RA

Il-pożoloġija rakkomandata 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 rakkomandati dozi ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni (ara sezzjoni 5.2).

Dozi 'l fuq minn 1.2 g ma ġewx ivvalutati fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1).

Aggustamenti fid-doża minħabba anormalitajiet tal-laboratorju (ara sezzjoni 4.4).

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 × l-Ogħla Limitu tan-Normali (ULN)	Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jingħata fl-istess waqt. Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas id-doża ta' tocilizumab għal 4 mg/kg jew waqqaf it-trattament sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jergġhu lura għan-normal. Ibda mill-ġdid b'4 mg/kg jew 8 mg/kg, kif klinikament xieraq.
> 3 sa 5 × ULN (ikkonfermat minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4).	Waqqaf l-għoti ta' tocilizumab sakemm < 3 × ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 × ULN. Għal żidiet persistenti ta' > 3 × ULN, waqqaf it-trattament.
> 5 × ULN	Waqqaf it-trattament.

- Ghadd assolut ta' newtrofili baxx (ANC)

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'tocilizumab, mhux rakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ghadd 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 jiżdied għal $> 1 \times 10^9/L$ erġa' ibda t-trattament b'4 mg/kg u žid sa 8 mg/kg kif klinikament xieraq.
ANC < 0.5	Waqqaf it-trattament.

- Ghadd 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 $> 100 \times 10^3/\mu L$ erġa' ibda t-trattament b'4 mg/kg u žid sa 8 mg/kg kif klinikament xieraq.
< 50	Waqqaf it-trattament.

Pazjenti bil-COVID-19

Il-pożoloġija rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 8 mg/kg ta' piż tal-ġisem fuq medda ta' 60 minuta f'pazjenti li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika, ara sezzjoni 5.1. Jekk is-sinjali jew is-sintomi kliniċi 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 irid ikun ta' mill-inqas 8 sigħat.

Għall-individwi li l-piż tal-ġisem tagħhom huwa ta' aktar minn 100 kg, mhumiex rakkomandati doži li jaqbżu 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	$> 10 \times ULN$	L-għoti ta' tocilizumab mhuwiex rakkomandat
Għadd assolut ta' newtrofili	$< 1 \times 10^9/L$	
Għadd ta' plejtlits	$< 50 \times 10^3/\mu L$	

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

Il-pożoloġija rakkomandata għat-trattament ta' CRS mogħti bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 60 minuta hija ta' 8 mg/kg f'pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar jew ta' 12-il mg/kg f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg. Tocilizumab jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' kortikosteroidi.

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ li jsir aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif. Tocilizumab ma kienx studjat f'pazjenti b'indebolimenti tal-kliewi moderat sa sever (ara sezzjoni 5.2). F'dawn il-pazjenti l-funzjoni tal-kliewi trid tiġi mmonitorjata mill-viċin.

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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 trid 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 fil-vini fit-tfal ta' età inqas minn sentejn ma gewx determinati.

Data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Interruzzjonijiet fid-doża ta' tocilizumab minħabba l-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin huma rakkomandati f'pazjenti b'sJIA fit-tabelli hawn isfel. Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' 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 kundizzjonijiet ko-morbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minħabba anormalitajiet tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 × 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 jerggħu lura għan-normal.
> 3 × ULN sa 5 × ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf id-dożaġġ ta' tocilizumab sakemm < 3 × ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal > 1 sa 3 × ULN.
> 5 × ULN	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f'sJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd baxx ta' newtrofili assoluti (ANC)

Valur tal-Laboratorju (ċelluli × 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 jiżdied għal > 1 × 10 ⁹ /L erga' ibda t-trattament.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f' sJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd baxx ta' plejtlits

Valur tal-Laboratorju (ċelluli × 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 × 10 ³ /μL kompli t-trattament.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f' sJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid 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 trid tiġi kkunsidrata mill-gdid b'attenzjoni f'pazjent li ma jkollux titjib f'dan il-perijodu ta' żmien.

Pazjenti b'pJIA

Il-pożoloġija rakkomandata 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 trid 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 fil-vini fit-tfal ta' età inqas minn sentejn ma ġewx determinati. *Data* disponibbli bhalissa hija deskritta fis-sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Interruzzjonijiet fid-doża ta' tocilizumab minħabba l-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin huma rakkomandati 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-dożagġ imwaqqaf u d-dożagġ ta' tocilizumab interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun ġiet evalwata. Peress li hemm hafna kondizzjonijiet ko-morbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minħabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa $3 \times \text{ULN}$	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.
> $3 \times \text{ULN}$ sa $5 \times \text{ULN}$	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Waqqaf id-dożaġġ ta' tocilizumab sakemm $< 3 \times \text{ULN}$ u segwi r-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal > 1 sa $3 \times \text{ULN}$.
> $5 \times \text{ULN}$	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f' pJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Għadd assolut ta' newtrofilu baxx (ANC)

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^9/\text{L}$)	Azzjoni
ANC > 1	Żomm id-doża.
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-ANC jiżdied għal $> 1 \times 10^9/\text{L}$ erġa' ibda t-trattament.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f' pJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Għadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^3/\mu\text{L}$)	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 ikun ta' $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ erġa' ibda t-trattament.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f' pJIA minħabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

Tnaqqis fid-doża ta' tocilizumab minħabba 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 trid tiġi kkunsidrata mill-ġdid b'attenzjoni f'pazjent li ma jkollux titjib f'dan il-perijodu ta' żmien.

CRS

Tocilizumab jista' jintuża f'pazjenti pedjatriċi (ta' età minn sentejn 'il fuq) fl-istess pożoloġija bħal fl-adulti f'CRS. Ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata, is-sottosezzjoni Sindrome ta' Rilaxx ta' Ċitokina (CRS, Cytokine Release Syndrome) (adulti u pedjatriċi).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Wara li jiġi dilwit, dan il-prodott mediċinali għandu jingħata bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' siegħa. Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni, l-infużjoni jeħtieġ li tingħata b'rata aktar baxxa jew titwaqqaf u jrid jingħata prodott mediċinali/kura ta' appoġġ xierqa immedjatament (ara sezzjoni 4.4).

Għandha tingħata attenzjoni biex tiġi evitata l-espożizzjoni għad-DEHP minn boroż tal-infużjoni tal-PVC. Preferibbilment uża boroż tal-infużjoni tal-PVC mingħajr DEHP, -polypropylene (PP) jew polyethylene (PE) biex tnaqqas ir-riskji potenzjali.

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

Dan il-prodott mediċinali jeħtieġ li 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, pJIA u CRS < 30 kg

Dan il-prodott mediċinali jeħtieġ li 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.

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

Pazjenti b'RA, pJIA u sJIA

Infezzjonijiet

Kienu rrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). It-trattament m'għandux jinbada 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). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' dan il-prodott mediċinali 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 jippredisponu lill-pazjenti għal infezzjonijiet.

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

Tuberkulosi (TB)

Kif rakkomandat għal trattamenti bijoloġici oħra, pazjenti b'RA, pJIA u sJIA għandhom jiġu ttestjati għal TB li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva jridu jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda t-trattament. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' tuberculin tal-ġilda u testijiet tad-demem ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda hafna jew immunokompromessi.

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

Riattivazzjoni virali

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

Kumplikazzjonijiet ta' divertikulite

Ġrajijiet ta' perforazzjonijiet divertikulari bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite ġew irrappurtati b'mod mhux komuni b'tocilizumab f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8). Dan il-prodott mediċinali 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 jridu jiġu vvalutati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva ġew irrappurtati b'rabta ma' infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt infużjonijiet ta' qabel, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi steroidi u antistamini. It-trattament adatt għandu jkun disponibbli għall-użu fil-pront f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi waqt it-trattament. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva / relatata mal-infużjoni, l-għoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf minnufih u t-trattament għandu jitwaqqaf għalkollox.

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 irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti hfief u moderati fil-livelli ta' transaminases tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet 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-medicina, inklużi insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite u suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Ħsara serja fil-fwied seħhet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex ifittxu għajnuna medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

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

F'pazjenti b'RA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu sorveljati kull 4 sa 8 ġimghat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'sorveljanza kull 12-il ġimgha minn hemm 'il quddiem. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati, 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 irid jitwaqqaf.

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

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

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

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

F'pazjenti b'pJIA u sJIA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu ssorveljati meta tkun se tingħata t-tieni infużjoni u minn hemm 'il 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 żieda fl-indiċi ateroġeniċi, u żidiet fil-kolesterol totali irrispondew għal trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

F'pazjenti b'RA, pJIA u sJIA, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu vvalutati minn 4 sa 8 ġimghat wara li tinbeda t-terapija. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġgati skont 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. M'hemmx biżżejjed *data* klinika biex tiġi stmata l-inċidenza

potenzjali ta' tumuri malinni wara esponiment għal tocilizumab. Valutazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

Tilqim

Vaċċini ħajjin u ħajjin attenwati m'għandhomx jingħataw fl-istess hin ma' tocilizumab peress li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. Fi prova randomised open-label, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċin ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha, speċjalment pazjenti b'pJIA u sJIA, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda t-terapija. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu tat-terapija 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) iridu jiġu 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, pJIA jew sJIA. Dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat għall-użu ma' sustanzi bijoloġiċi oħra.

Pazjenti bil-COVID-19

- L-effikaċja ta' tocilizumab ma gietx stabbilita fit-trattament ta' pazjenti b'COVID-19 li m'għandhomx livelli għolja ta' CRP, ara sezzjoni 5.1
- Dan il-prodott mediċinali ma jridx jingħata lill-pazjenti bil-COVID-19 li ma jkunux qed jirċievu kortikosteroidi sistemici peress li ma tistax tiġi eskluża zieda fil-mortalità f'dan is-sottogrupp, ara sezzjoni 5.1.

Infezzjonijiet

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

Tossicità fil-fwied

Il-pazjenti li jiddaħħlu l-isptar minhabba l-COVID-19 jista' jkollhom livelli għolja ta' ALT jew AST. L-insuffiċjenza ta' diversi organi flimkien ma' involviment tal-fwied hija rikonoxxuta bħala komplikazzjoni ta' COVID-19 severa. Id-deċiżjoni biex jingħata tocilizumab għandha tibbilanċja l-benefiċċju potenzjali tat-trattament għall-COVID-19 kontra r-riskji potenzjali ta' trattament akut b'tocilizumab. Fil-pazjenti bil-COVID-19 li għandhom livelli għolja ta' ALT jew AST ta' 'l fuq minn $10 \times \text{ULN}$, 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 ematoloġiċi

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

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA

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

Sodium

Wara dilwizzjoni b'soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride, dan il-prodott mediċinali fih 230.6 mg sodium f'kull doża massima ta' 800 mg, ekwivalenti għal 11.5 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Polysorbate

Dan il-prodott mediċinali fih 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 80 mg, 5 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 200 mg u 10 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 400 mg, li huwa ekwivalenti għal 0.5 mg/mL.

Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għandhom jiġu kkunsidrati l-allergiji magħrufa tal-pazjenti.

% %

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

Provi 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, NSAIDs jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab.

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

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

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

Meta tinbeda jew titwaqqaf terapija b'tocilizumab, pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali li huma aġġustati individwalment u huma 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) iridu jiġu mmonitorjati peress li d-doži jista' jkollhom bżonn li jiżiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal hafna ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemm bizżejjed *data* dwar l-użu ta' tocilizumab f'nisa tqal. Prova 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.

Tuyory m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' tocilizumab fil-ħalib ma ġietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-

treddiġh jew titwaqqafx/tiġix segwita t-terapija b'Tuyory, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija 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

Tuyory għandu influwenza żgħira fuq il-hila biex issuq u tuża magni, eż. sturdament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

RA, sJIA, pJIA u CRS

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġiġh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji huma infezzjonijiet serji, kumplikazzjonijiet tad-divertikulite, u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

COVID-19

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni huma zieda fit-transaminases tal-fwied, stitikezza, u infezzjoni fl-apparat tal-awrina.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontanji, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' prova mingħajr intervent huma elenkati fit-Tabella 1 u fit-Tabella 2 skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC - *system organ class*) tal-MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Pazjenti b'RA

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

SOC tal-MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti				
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet t	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster	Divertikulite		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenja, Newtropsenja, Ipofibrinoġenimja			

SOC tal-MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolim ja*		Ipertrigliceri di mja		
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugigh ta' ras, Sturdament			
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite			
Disturbi vaskulari		Pressjoni gholja			
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali		Soghla, Qtugħ ta' nifs			
Disturbi gastrointestinali		Ugigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffeġra	Insufficjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi		
Disturbi ġenerali u kondizzjoni jiet ta' mnejn jinghata		Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva			
Investigazzjoni jiet		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 giet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq iżda ma gietx osservata fi provi 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 tocilizumab fil-provi kliniċi.

Pazjenti bil-COVID-19

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' tocilizumab f'COVID-19 kienet ibbażata fuq 3 provi każwali, double-blind, ikkontrollati bil-plaċebo (Provi ML42528, WA42380, u WA42511). Total ta' 974 pazjent kienu esposti għal tocilizumab f'dawn il-provi. Il-ġbir ta' data dwar is-sigurtà mill-prova RECOVERY kien limitat u mhuwiex ippreżentat hawnhekk.

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

Tabella 2. Lista ta' reazzjonijiet avversi¹ identifikati mill-popolazzjoni miġbura f'daqqa li tista' tiġi evalwata għas-sigurtà mill-provi kliniċi b'tocilizumab f'pazjenti bil-COVID-19²

SOC tal-MedDRA	Termini Ppreferuti u frekwenza Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipokalimja
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà, Nuqqas ta' rqaq
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja
Disturbi gastrointestinali	Stitikezza, Dijarea, Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fit-transaminases tal-fwied

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

² Tinkludi reazzjonijiet aġġudikati rrapportati fil-Provi WA42511, WA42380 u ML42528

Pazjenti b'sJIA u pJIA

Ir-reazzjonijiet avversi fil-pazjenti b'sJIA u pJIA ttrattati b'tocilizumab huma elenkati fit-Tabella 3 u huma ppreżentati skont l-SOC tal-MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) jew mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$).

Tabella 3. Lista ta' reazzjonijiet avversi li sehhew fil-pazjenti fil-prova klinika b'sJIA jew pJIA li kienu qed jirċievu tocilizumab bħala monoterapija jew flimkien ma' MTX.

SOC tal-MedDRA	Terminu ppreferut (PT)	Frekwenza		
		Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-Apparat	pJIA, sJIA		
	Nażofaringite	pJIA, sJIA		
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras	pJIA	sJIA	
Disturbi gastrointestinali	Dardir		pJIA	
	Dijarea		pJIA, sJIA	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet relatati mal-		pJIA ¹ , sJIA ²	
Investigazzjonijiet	Żieda fit-transaminases tal-fwied		pJIA	

Tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili	sJIA	pJIA	
Tnaqqis fl-ghadd ta' Żieda fil-kolesterol		sJIA	pJIA
		sJIA	pJIA

1. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni f' pazjenti b'pJIA kienu jinkludu iżda ma kinux limitati għal uġiġh ta' ras, dardir u pressjoni baxxa
2. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni f' pazjenti b'sJIA kienu jinkludu iżda ma kinux limitati għal raxx, urtikarja, dijarea, skomdu epigastriku, artralġja u wġiġh ta' ras

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pazjenti b'RA

Infezzjonijiet

Fil-provi 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' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet ta' 108 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent.

Fil-provi 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. Fil-prova ta' 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 tuberkulożi attiva, li tista' tiġi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew extrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidajasi, *aspergillosis*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Marda tal-interstizju tal-pulmun

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

Perforazzjoni gastrointestinali

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali 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 gastrointestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti. Rapporti ta' perforazzjoni gastrointestinali matul it-trattament kienu rrapportati primarjament bhala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

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

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (isehħu f'total ta' 8/4 009 pazjenti, 0.2 %) kienet bil-wisq oġhla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rrapportati f'total ta' 56 minn 4 009 pazjenti (1.4 %) ittrattati waqt il-provi kliniċi kkontrollati u open-label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq waqt trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Newtrofili

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

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

Plejlits

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

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

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Fil-provi 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 rċevew 8 mg/kg tocilizumab ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5 % tal-pazjenti fuq placebo ma' DMARDs.

Iż-żieda ta' prodotti mediċinali potenzjalment epatotossici (eż. MTX), ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenzi ogħla ta' dawn iż-żidiet. Żidiet ta' ALT/AST ta' > $5 \times ULN$ kienu osservati f'0.7 % tal-pazjenti fuq tocilizumab bħala monoterapija u f'1.4 % tal-pazjenti fuq tocilizumab flimkien ma' DMARDs, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqfilhom 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 trattati b'8 mg/kg tocilizumab + DMARD. Total ta' 5.8 % tal-pazjenti kellhom esperjenza ta' żieda ta' bilirubina indiretta ta' > 1 għal $2 \times ULN$ u 0.4 % kellhom żieda ta' > $2 \times ULN$.

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 fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Parametri tal-lipidi

Waqgħ il-provi kkontrollati ta' 6 xhur ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesteroli totali, trigliċeridi, kolesteroli LDL, u/jew kolesteroli HDL. B'monitoraġġ regolari tal-laboratorju kien osservat li madwar 24 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab fil-provi kliniċi kellhom esperjenza ta' żidiet sostenuti fil-kolesteroli totali ta' ≥ 6.2 mmol/L, bi 15 % li kellhom żieda 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 fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

Reazzjonijiet tal-gilda

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

Pazjenti bil-COVID-19

Infezzjonijiet

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

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

Anormalitajiet tal-laboratorju

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

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pJIA u sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA, ara sezzjoni 4.8.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula f'pazjenti b'pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-vini f'pJIA kien studjat f'188 pazjent b'età minn sentejn sa 17-il sena. L-esponiment totali tal-pazjenti kien ta' 184.4 snin ta' pazjent. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pJIA tista' tinstab f'Tabella 3. It-tipi ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'pJIA kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'RA u sJIA. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, avvenimenti ta' nażofaringite, uġiġh ta' ras, tqalligh, u għadd imnaqqas ta' newtrofili kienu rrappurtati aktar ta' spiss fil-popolazzjoni b'pJIA. Avvenimenti ta' žieda fil-kolesterol kienu rrappurtati 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 oġhla 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 oġhla 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 jsehhu waqt jew fi žmien 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 žmien 24 siegħa wara infużjoni. L-aktar avvenimenti komuni li jsehhu waqt infużjoni kienu wġiġh ta' ras, tqalligh u pressjoni baxxa u fi žmien 24 siegħa wara infużjoni kienu sturdament u pressjoni baxxa. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi osservati waqt jew fi žmien 24 siegħa wara infużjoni kienu simili fin-natura għal dawk osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8.

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

Newtrofili

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

Plejlits

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-Prova WA19977 dwar tocilizumab fil-vini, 3.4 % u 10.4 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe ħin waqt it-trattament tal-prova, rispettivament.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula f'pazjenti b'sJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab fil-vini f'sJIA kien studjat f' 112-il pazjent b'età minn sentejn sa 17-il sena. Fil-fażi double-blind u kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 75 pazjent irċevew 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 minn placebo għal tocilizumab, minħabba li l-marda tkun aggravat, il-pazjenti kienu ttrattati fil-fażi ta' estensjoni open-label.

B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi 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 fil-għadd ta' newtrofili, żieda fit-transaminases tal-fwied, u dijarea. Avvenimenti ta' żieda fil-kolesterol kienu rrapportati b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni b'sJIA milli fil-popolazzjoni tal-adulti b'RA.

Infezzjonijiet

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

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

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma definiti bhala l-avvenimenti kollha li jseħħu waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 4 % tal-pazjenti mill-grupp ta' tocilizumab kellhom esperjenza ta' avvenimenti li jseħħu waqt l-infużjoni. Avveniment wiehed (anġjoedima) kien ikkunsidrat bhala serju u ta' periklu għall-ħajja, u l-pazjent twaqqaf mit-trattament tal-prova.

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 wġiġh ta' ras. Wiehed minn dawn l-avvenimenti, urtikarja, kien ikkunsidrat bħala serju.

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

Newtrofili

Waqf 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-plaċebo.

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

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

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waqf sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, żieda fl-ALT jew IAST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehh f' 5 % u fi 3 % tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab, u f' 0 % fil-grupp ta' plaċebo.

Fil-fażi ta' estensjoni open-label, żieda fl-ALT jew IAST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehh 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 fil-prova.

Parametri tal-lipidi

Waqf sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa (Prova WA18221), 13.4 % u 33.3 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-ttrattament tal-prova, rispettivament.

Fil-fażi ta' estensjoni open-label (studju WA18221), 13.2 % u 27.7 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-ttrattament tal-istudju, rispettivament.

Pazjenti b'CRS

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

Immunogeniċità

Antikorpi anti-tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-ttrattament b' tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-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

Hemm data limitata disponibbli dwar doża eċċessiva ta' tocilizumab. Ġie rrapportat każ wieħed ta' doża eċċessiva fejn aċċidentalment pazjent b'majeloma multipla rċieva doża waħda ta' 40 mg/kg. Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi.

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Tuyory huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq is-sit web 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 mLIL-6R). Instab li tocilizumab jimpedixxi s-sinjalar permezz ta' sIL-6R u mLIL-6R. IL-6 huwa ċitokin proinfjammatorju b'aktar minn effett wieħed 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 ġie implikat fil-patogenezi tal-mard fosthom mard infjammatorju, osteoporozzi u neoplażja.

Effetti farmakodinamiċi

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

F'individwi b'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'doži minn 2 sa 28 mg/kg, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell 3 ijiem sa 5 ijiem wara l-għoti. Minn hemm 'il quddiem, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'artrite rewmatojde wrew tendenza simili ta' għadd assolut ta' newtrofili wara l-għoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti bil-COVID-19 b'doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg mogħtija fil-vini, ġie osservat tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-parametri normali sa mill-jum 7.

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tocilizumab li ttaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA ġiet evalwata f'ħames provi randomised, double-blind u multiċentri. Fil-provi I-V iddaħħlu pazjenti ≥ 18 -il sena b'RA attiva ddijanjestikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR) u li bħala linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

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

Il-Prova I ivvalutat 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).

Il-Prova II, prova ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimgħa 24, f'ġimgħa 52 u f'ġimgħa 104, ivvaluta 1196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat bħala terapija fl-għama għal 52 ġimgħa flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa). Wara ġimgħa 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew il-prova li originarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86 % irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-mira primarja f'ġimgħa 24 kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimgħa 52 u f'ġimgħa 104 il-miri koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

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

Il-Prova IV ivvalutat 1220 pazjent li ma kellhomx rispons tajjeb għat-terapija reumatoloġika li kienu qed jieħdu, fosthom wieħed jew aktar DMARDs. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs stabbli.

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

Rispons kliniku

Fil-provi kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, 70 li kienu statistikament oġhla b'mod sinifikanti fis-6 xahar meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 4). Fil-Prova 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 wieħed rapidu (mit-2 ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jittjeb matul it-trattament. Reazzjonijiet kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien dehru għal aktar minn 3 snin fil-Provi open-label ta' estensjoni I-V.

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

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

65 % tal-pazjenti laħqu DAS28 < 2.6 f' ġimgha 104 meta mqabbel ma' 48 % f' ġimgha 52 u 33 % tal-pazjenti f' ġimgha 24.

F' ġabra ta' analiżi tal-Provi II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġhla b' mod sinifikanti (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 % rispettivament) b' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD vs. il-grupp b' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.03).

B' mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS28 < 2.6) kien oġhla b' mod sinifikanti (31 % vs. 16 % rispettivament) f' pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD mill-pazjenti li rċewew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.0001).

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

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

ACR - Kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR - *American College of Rheumatology*)

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 ACR 70 għal 24 ġimgha jew aktar).

Rispons radjografiku

Fil-Prova II, f'pazjenti li ma rrispondewx tajjeb għal MTX, ġie stmat b'mod radjografiku l-impediment ta' ħsara strutturali fil-ġog u ġie espress b'ħala 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' ħsara strutturali fil-ġog intwera bi progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li rċevew tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 5).

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

Tabella 5. Bidliet medji radjografiki fuq medda ta' 52 ġimgha fil-Prova II

	PBO + MTX (+ TCZ mill-24 ġimgha) 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 tal-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-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo flimkien ma' MTX ($n = 290$) ($p \leq 0.001$). Dan baqa' konsistenti wara sentejn ta' trattament (83 %; $n = 353$). Tlieta u disgħin fil-mija (93 %; $n = 271$) tal-pazjenti ma kellhom l-ebda progressjoni bejn ġimgha 52 u ġimgha 104.

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

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrapportaw titjib fl-effetti kollha rrapportati mill-pazjenti (Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġi ta' HAQ-DI kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perijodu open-label tal-Prova II, it-titjib fil-funzjoni fiżika iżżamm 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 iżżamm 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 tal-emoglobina żdiedu ma' ġimgha 2 u baqgħu fil-firxa normali sa ġimgha 24.

Tocilizumab kontra adalimumab b'ħala monoterapija

Il-Prova VI (WA19924), prova double-blind ta' 24 ġimgha li qabbetl monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, evalwat 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċevew infużjoni fil-vini

ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taht il-ġilda kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċewew injezzjoni ta' adalimumab taht il-ġilda (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo fil-vini q4w. Deher effett tat-ttrattament 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 tal-effikaċja għall-Prova 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 (CI ta' 95 %)		-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 ACR 20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Rispons ACR 50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
Rispons ACR 70, 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. Multiplicità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm

IV = *intravenous* (fil-vini)

SC = *subcutaneous* (taht il-ġilda)

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

Il-profil generali 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 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-incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1 %). Iż-żewġ trattamenti tal-prova induċew l-istess modi ta' bidliet fil-parametri ta' sigurtà tal-laboratorju (tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits, židiet fil-livell ta' ALT, AST u lipidi), madankollu, id-daqs tal-bidla u l-frekwenza ta' anormalitajiet sostanzjali kienu oghla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5 %) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom esperjenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' CTC grad 3 jew 4. H̄dax-il pazjent (6.8 %) fil-grupp ta' tocilizumab u h̄ames (3.1 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom esperjenza ta' židiet fil-livell ta' ALT ta' CTC grad 2 jew oghla. Iż-żieda medja fil-livell ta' LDL mil-linja bażi kienet ta' 0.64 mmol/L (25 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u ta' 0.19 mmol/L (7 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' adalimumab. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' tocilizumab kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab u ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

Qatt ma ħadu MTX qabel, RA bikrija

Il-Prova VII, (WA19926), prova ta' sentejn bl-analiżi primarja ppjanata f'ġimgha 52 evalwat 1162 pazjent adult li qatt ma ħadu MTX qabel b'RA moderata sa severa, bikrija u attiva (tul medju tal-marda ≤ 6 xhur). Madwar 20 % tal-pazjenti kienu rċewew trattament minn qabel b'DMARDs oħra mhux MTX. Din il-prova evalwat l-effikaċja ta' tocilizumab fil-vini 4 jew 8 mg/kg kull 4 ġimghat/terapija kombinata ta' MTX, monoterapija ta' tocilizumab fil-vini 8 mg/kg u monoterapija ta' MTX li jnaqqsu s-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi għal 104 ġimghat. Il-

punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni DAS28 ($DAS28 < 2.6$) f'gimgha 24. Proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 g/kg + MTX u f'dak ta' monoterapija ta' tocilizumab laħqu l-punt finali primarju meta mqabbla ma' MTX waħdu. Il-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg + MTX wera wkoll riżultati statistikament sinifikanti fil-punti finali sekondarji ewlenin. Rispons numerikament akbar meta mqabbel ma' MTX waħdu kien osservati fil-grupp ta' monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg fil-punti finali sekondarji kollha, inkluż punti finali radjografici. F'din il-prova, 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 mill-Prova VII huma murija fit-Tabella 7.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għall-Prova VII (WAI9926) dwar pazjenti b'RA bikrija li qatt ma ħadu MTX qabel

	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + plaċebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Plaċebo + MTX n = 287
Punt finali primarju				
Remissjoni DAS28				
Ġimgha 24 n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Punti finali sekondarji ewlenin				
Remissjoni DAS 28				
ġimgha 52 n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR				
ġimgha 24 ACR 20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
ACR 50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
ACR 70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
ġimgha 52 ACR 20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
ACR 50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
ACR 70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (bidla medja aġġustata mil-linja bażi)				
ġimgha 52	-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Punti finali radjografici (bidla medja mil-linja bażi)				
ġimgha 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
Nuqqas ta' progressjoni Radjografika n (%) (bidla mil-linja bażi f'mTSS ta' ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Punti Finali Esploratorji				

	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
gimgha 24: Remissjoni Boolean ACR/EULAR, n (%)	47 (18.4) [‡]	38 (14.2)	43 (16.7) [‡]	25 (10.0)
Indiçi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)	73 (28.5) [‡]	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
gimgha 52: Remissjoni Boolean ACR/EULAR, n (%)	59 (25.7) [‡]	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
Indiçi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)	83 (36.1) [‡]	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - Puntegġ Sharp Totali modifikat JSN - Djuq fl-ispazju tal-ġog

TCZ – tocilizumab

MTX – methotrexate

ACR - Kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR - *American College of Rheumatology*)

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

[‡]valur p < 0.05 vs. Placebo + MTX, iżda l-punt finali kien esploratorju (mhux inkluz fil-ġerarkija ta' ttestjar statistiku u għalhekk ma kienx ikkontrollat għall-multiplicità)

COVID-19

Effikaċja klinika

Prova tal-grupp kollaborattiv RECOVERY (*randomised evaluation of COVID-19 therapy*), evalwazzjoni randomised tat-terapija għall-COVID-19) f'adulti li ddaħhlu l-isptar iddijanostikati bil-COVID-19

RECOVERY kienet prova kbira, randomised, ikkontrollat, open-label u bi pjattaforma ta' aktar minn centru wiehed li twettqet fir-Renju Unit biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'pazjenti adulti li ddaħhlu l-isptar b'COVID-19 severa. Il-pazjenti eliġibbli kollha rċevew kura tas-soltu u għaddew minn randomisation (prinċipali) inizjali. Il-pazjenti eliġibbli għall-prova kellhom infezzjoni bis-SARS-CoV-2 klinikament issuspettata jew ikkonfermata mil-laboratorju u ma kellhom l-ebda kontraindikazzjoni medika għal xi 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) ikkwalifikaw għat-tieni randomisation biex jirċievu tocilizumab fil-vini jew kura tas-soltu waħedha.

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 waħedha. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni ITT kienu bbilancjati tajjeb tul il-gruppi kollha ta' trattament. L-età medja tal-partecipanti kienet ta' 63.6 snin (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*] ta' 13.6 snin). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (67 %) u Bojod (76 %). Il-livell medjan (firxa) ta' CRP kien ta' 143 mg/L (75-982).

Fil-linja bażi, 0.2 % (n = 9) tal-pazjenti ma kinux fuq ossigenu supplimentari, 45 % tal-pazjenti kienu 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 rċevew kortikosteroidi sistemici (iddefiniti bħala pazjenti li bdew trattament b'kortikosteroidi sistemici qabel jew fi żmien ir-randomisation). L-aktar komorbidityet komuni kienu dijabete (28.4 %), mard tal-qalb (22.6 %) u mard kroniku tal-pulmun (23.3 %).

Ir-riżultat primarju kien iż-żmien sa mewt sal-Jum 28. Il-proporzjon ta' periklu li jqabbel il-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu mal-grupp ta' kura tas-soltu waħedha kien ta' 0.85 (CI ta' 95 %: 0.76 sa 0.94), riżultat statistikament sinifikanti (p=0.0028). Il-probabbiltajiet ta' mewt sal-Jum 28 kienu stmata 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 b'sJIA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab għat-trattament ta' sJIA attiva kienet evalwata fi prova b'żewġ gruppi, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo u bi grupp parallel li damet 12-il ġimgħa. Pazjenti inkluzi 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 jehtieġ dozi ta' kortikosteroidi ekwivalenti għal aktar minn 0.5 mg/kg ta' prednisone. L-effikaċja għat-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi (MAS - *macrophage activation syndrome*) ma ġietx investigata.

Pazjenti (ittrattati bi jew bla MTX) kienu randomised (tocilizumab: plaċebo = 2:1) għal wiehed miż-żewġ gruppi ta' trattament, 75 pazjent irċeview infużjonijiet ta' tocilizumab kull ġimgħa ta' 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 ġimgħa ta' 8 mg/kg. Tnaqqis tal-kortikosteroidi kien permess mis-sitt ġimgħa 'l quddiem għall-pazjenti li kisbu rispons JIA ACR 70. Wara 12-il ġimgħa jew fil-hin ta' salvataġġ, minhabba rkadar tal-marda, il-pazjenti kienu ttrattati fil-fażi open-label b'dozi 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 ACR 30) f'ġimgħa 12 u nuqqas ta' deni (l-ebda rrekordjar ta' temperatura ta' ≥ 37.5 °C fis-7 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 hafna (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 %

¹p < 0.0001, tocilizumab vs. plaċebo

Effetti sistemici

Fil-pazjenti ttrattati b'tocilizumab, 85 % li kellhom deni kkawżat minn sJIA fil-linja bażi kienu hielsa mid-deni (l-ebda temperatura ta' ≥ 37.5 °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 ġimgħa ta' trattament b'tocilizumab kienet tnaqqis ta' 41 punt fuq skala ta' 0-100 meta mqabbla ma' tnaqqis ta' 1 għal pazjenti fuq plaċebo (p < 0.0001).

Tnaqqis ta' kortikosteroidi

Pazjenti li laħqu rispons JIA ACR 70 kienu permessi tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi. Sbatax-il pazjent (24 %) ittrattati b'tocilizumab kontra pazjent wiehed (3 %) fuq il-plaċebo setghu jnaqqasu d-doża tagħhom ta' kortikosteroidi b'tal-inqas 20 % mingħajr ma kellhom esperjenza ta' rkadar JIA ACR 30 sussegwenti jew l-okkorrenza ta' sintomi sistemici sa ġimgħa 12 ($p = 0.028$). Tnaqqis fil-kortikosteroidi kompli, b'44 pazjent iwaqqfu għalkollox il-kortikosteroidi orali f' ġimgħa 44, filwaqt li jżommu risponsi JIA ACR.

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

F' ġimgħa 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-puntegġ individwali totali ta' ≥ 0.13) kien oġġla b'mod sinifikanti minn dak f' pazjenti ttrattati bil-plaċebo, 77 % kontra 19 % ($p < 0.0001$).

Parametri tal-laboratorju

Ħamsin minn ħamsa u sebgħin (67 %) pazjent ittrattati b'tocilizumab kellhom emoglobina $< LLN$ fil-linja bażi. Erbgħin (80 %) minn dawn il-pazjenti kellhom zieda fl-emoglobina tagħhom, tant li laħqet il-firxa normali f' ġimgħa 12, meta mqabbel ma' 2 minn 29 (7 %) pazjent ittrattati bi plaċebo b'emoglobina $< LLN$ fil-linja bażi ($p < 0.0001$).

Popolazzjoni pedjatrika b'pJIA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab kienet evalwata fil-Prova WA19977 ta' tliet partijiet li inkludiet estensjoni open-label fi tfal b'pJIA attiva. Parti I kienet tikkonsisti f'perjodu ta' inizjazzjoni ta' trattament attiv b'tocilizumab ta' 16-il ġimgħa ($n = 188$) segwit minn Parti II, perjodu ta' rtirar ta' 24 ġimgħa, randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo ($n = 163$), segwit minn Parti III, perjodu open-label ta' 64 ġimgħa. F'Parti I, pazjenti eliġibbli ta' ≥ 30 kg irċewew tocilizumab f' doża ta' 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 4 dozi. Pazjenti ta' < 30 kg kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab 8 mg/kg jew 10 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 4 dozi.

Pazjenti li temmew Parti I tal-prova u laħqu mill-inqas rispons JIA ACR 30 f' ġimgħa 16 meta mqabbel mal-linja bażi kienu eliġibbli biex jidhlu fil-perjodu blinded ta' rtirar (Parti II) tal-prova. F'Parti II, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu tocilizumab (l-istess doża li rċewew f' Parti I) jew plaċebo 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-prova sa ġimgħa 40 jew sakemm il-pazjent issodisfa l-kriterji ta' rkadar JIA ACR 30 (imqabbel ma' ġimgħa 16) u kkwalifika għall-ħruġ biex jirċievi terapija b'tocilizumab (l-istess doża li ngħatat f'parti I).

Rispons kliniku

Ir-riżultat finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti bi rkadar JIA ACR 30 f' ġimgħa 40 meta mqabbel ma' ġimgħa 16. Tmienja u erbgħin fil-mija (48.1 %, 39/81) tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo 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-faży ta' rtirar (Parti II), il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30,50, u 70 f' ġimgħa 40 imqabbel mal-linja bażi huma murija f'Tabella 9. F'din l-analiżi statistika, pazjenti li rkadew (u ħarġu biex jirċievu tocilizumab) matul Parti II jew li rtiraw, ġew ikklassifikati bħala li ma rrispondewx. Analizi oħra tar-risponsi JIA ACR, li kkunsidrat *data* osservata f' ġimgħa 40, irrispettivament mill-istat ta' rkadar uriet li sa ġimgħa 40, 95.1 % tal-pazjenti li rċievew terapija kontinwa b'tocilizumab laħqu JIA ACR 30 jew oġġla.

Tabella 9. Rati ta' rispons JIA ACR f' ġimgħa 40 imqabbel mal-linja bażi (persentaġġ ta' pazjenti)

Rata ta' rispons	Tocilizumab $n = 82$	Plaċebo $n = 81$
-------------------------	-------------------------	---------------------

ACR 30	74.4 %*	54.3 %*
ACR 50	73.2 %*	51.9 %*
ACR 70	64.6 %*	42.0 %*

* p < 0.01, tocilizumab kontra placebo

In-numru ta' ġogi attivi kien imnaqqas b' mod sinifikanti meta mqabbel mal-linja bażi 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 ġimgħa ta' trattament b'tocilizumab kienet ta' 32.4 mm fuq skala ta' 0-100 mm meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 22.3 mm għall-pazjenti fuq placebo (statistikament sinifikanti ħafna; p=0.0076).

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

Tabella 10. Numru u proporzjon ta' pazjenti bi rkadar JIA ACR 30 u proporzjon ta' pazjenti b'risponsi JIA ACR 30/50/70/90 f' ġimgħa 40, skont l-użu bijoloġiku preċedenti (Popolazzjoni ITT - Parti II tal-prova)

Użu bijoloġiku	Placebo		TCZ Kollha	
	Iva (n = 23)	Le (n = 58)	Iva (n = 27)	Le (n = 55)
Irkadar JIA ACR 30	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Rispons JIA ACR 30	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Rispons JIA ACR 50	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Rispons JIA ACR 70	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Rispons JIA ACR 90	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

TCZ = tocilizumab

Pazjenti randomised għal tocilizumab kellhom inqas irkadar ACR 30 u risponsi ACR globali oġhla minn pazjenti li rċewew placebo irrispettivament minn passat ta' użu bijoloġiku minn qabel.

CRS

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

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-provi b'tocilizumab f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tas-sindrome ta' reħa ta' ċitokina assoċjat ma' terapija taċ-ċellula T b'CAR.

COVID-19

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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' ġimgħat għal 24 ġimgħa jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħa għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 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 ogħla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-bażi tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal C_{\max} u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , rispettivament. L-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab żiedu ma' zieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' $\geq 100 \text{ kg}$, il-medja mbassra (± SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienet ta' $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$, $24.4 \pm 17.5 \mu\text{g/mL}$, u $226 \pm 50.3 \mu\text{g/mL}$, rispettivament, li huma ogħla 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 zieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kienux muriġja f'pazjenti ttrattati b' $> 800 \text{ mg}$ ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti bil-COVID-19

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' bażi ta' *dejta* magħmula minn 380 pazjent adult bil-COVID-19 fil-Prova WA42380 (COVACTA) u l-Prova CA42481 (MARIPOSA) li kienu ttrattati b'infużjoni waħda ta' 8 mg/kg tocilizumab jew b'żewġ infużjonijiet b'mill-inqas 8 sigħat bejn waħda u oħra. Il-parametri li ġejjin (medja mbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab: l-erja taħt il-kurva fuq 28 jum (AUC_{0-28} , *area under curve over 28 days*) = $18\,312 (5184) \text{ siegħa} \times \mu\text{g/mL}$, 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-AUC₀₋₂₈, is- $C_{\text{Jum}28}$ u s- C_{\max} , wara żewġ doži ta' 8 mg/kg tocilizumab bi 8 sigħat bejn waħda u oħra, kienu stmati wkoll (medja mbassra ± SD): $42\,240 (11\,520) \text{ siegħa} \times \mu\text{g/mL}$ 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 fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni doppja miċ-ċirkolazzjoni, waħda li ssegwi tneħħija lineari u waħda li ssegwi tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. F'pazjenti b'RA, it-tneħħija lineari kienet ta' 9.5 mL/siegħa. F'pazjenti adulti bil-COVID-19, it-tneħħija lineari kienet ta' 17.6 mL/siegħa f'pazjenti bil-kategorija 3 tal-iskala ordinali (OS 3 (*ordinal scale category* 3), pazjenti li jeħtieġu ossiġnu supplimentari) fil-linja bażi, 22.5 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 4 (pazjenti li jeħtieġu ossiġnu bi fluss għoli jew ventilazzjoni mhux invażiva) fil-linja bażi, 29 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 5 (pazjenti li jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika) fil-linja bażi, u 35.4 mL/siegħa

f'pazjenti b'OS 6 (pazjenti li jehtiegu 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 oġhla ta' tocilizumab, it-tnehhija tigi 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 taht il-limitu ta' kwantifikazzjoni wara 35 jum bhala medja wara infużjoni waħda ta' 8 mg/kg tocilizumab fil-vini.

Linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma saret l-ebda prova 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 hafif. L-indeboliment tal-kliewi hafif (tnehhija ta' krejatinina bbażata fuq Cockcroft-Gault < 80 mL/min u ≥ 50 mL/min) ma ħallix effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Indeboliment tal-fwied

Ma saret l-ebda prova 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-tnehhija 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 fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem ≥ 30 kg), 12 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem < 30 kg), 162 mg taht il-ġilda kull ġimgħa (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taht il-ġilda kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Parametru PK ta' tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W taht 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 = ġimagħtejn għall-korsijiet fil-vini

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

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

Il-half-life ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 16-il ġurnata għaż-żewġ kategoriji ta' piż tal-ġisem (8 mg/kg għall-piż tal-ġisem ≥ 30 kg jew 12-il mg/kg għall-piż tal-ġisem < 30 kg) f'ġimgħa 12.

Pazjenti b'pJIA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg taħt il-ġilda kull 3 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 12. Medja mbassra ± SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ fil-vini f'pJIA

Parametru PK ta' tocilizumab	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W taħt it-30 kg
C _{max} (μg/mL)	183 ± 42.3	168 ± 24.8
C _{trough} (μg/mL)	6.55 ± 7.93	1.47 ± 2.44
C _{mean} (μg/mL)	42.2 ± 13.4	31.6 ± 7.84
C _{max} 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 ġimgħat għall-korsijiet fil-vini

Wara dożaġġ fil-vini, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (piż tal-ġisem ta' < 30 kg), u sa ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (piż tal-ġisem ta' ≥ 30 kg).

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

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq provi 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 provi 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' kancer. Dan it-tagħrif ma jimplikax riskju rilevanti għal bidu u progressjoni ta' kancer taħt trattament b'tocilizumab. Barra minn hekk, fi prova dwar it-tossicità

kronika li damet 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jizdiedu f'xadini tat-tip cynomolgus jew fi ġrieden b' deficjenza ta' IL-6.

Taghrif 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 prova dwar it-tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma gietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Ġie 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, ġiet osservata żieda żgħira fl-abort/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 ohra 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 skeletrali, fil-funzjoni immuni u maturazzjoni sesswali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Polysorbate 80 (E 433)
osfat tad-disodju diidrat,
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate,
Aċidu fosforiku, ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH),
Idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH),
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

24 xahar: 80 mg/4 mL

30 xahar: 200 mg/10 mL

30 xahar: 400 mg/20 mL

Prodott dilwit

Wara d-dilwazzjoni, is-soluzzjoni għall-infuzjoni lesta hija stabbli fiżikament u kimikament f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Din tista' tinħażen għal 50 siegħa f'temperatura ta' 30 °C u għal perjodu sa 4 ġimgħat fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2 °C - 8 °C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni lesta trid tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu taht ir-risponsabilità ta' min qed jaġġmel 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 asemiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen il-kunjetti fi frigġ (2 °C - 8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Tuyory huwa fornut f'kunnett (hġieg tat-tip I) b'tapp (gomma tal-butyl) li fih 4 mL, 10 mL jew 20 mL konċentrat. Daqsijiet tal-pakkett ta' kunnett wiehed u 4 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-għoti

Prodotti mediċinali parenterali jridu jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. 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 l-prodott.

Għall-għoti tal-infużjoni, għandhom jintużaw biss boroż tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), polypropylene (PP) jew polyethylene (PE).

Pazjenti adulti b'RA, CRS (≥ 30 kg) u COVID-19

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi 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 meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat (0.4 mL/kg) għandu jingibed mill-kunnett 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.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

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

Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi, 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 meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat meħtieġ (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunnett 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 tiffirma ragħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi 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, daqs il-volum ta' konċentrat meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat meħtieġ (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunnett 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 tiffirma ragħwa.

Tuyory huwa għal użu wiehed biss.

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ingerija

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara t-taqsima 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Tocilizumab huwa antikorp monoklonali antiuman, rikombinanti u umanizzat tas-sottoklassi ta' immunoglobulini G1 (IgG1).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull siringa ta' 162 mg/0.9 mL fiha 0.27 mg (0.3 mg/mL) polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Soluzzjoni bla kulur sa kemxejn fl-isfar b' pH ta' 5.8-6.2 u ożmolalità ta' 240-360 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*)

Tuyory, f' kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għat:-

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

F' dawn il-pazjenti, Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija f' każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-ttrattament kontinwu b' MTX ma jkunx adegwat.

Tocilizumab nwtera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejla permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata f' kombinazzjoni ma' methotrexate.

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

Tuyory huwa indikat għat-ttrattament ta' sJIA attiva f' pazjenti b' età minn sena 'l fuq, li ma rrispondewx b' mod adegwat għal terapija preċedenti b' mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) u kortikosteroidi sistemici. Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija (f' każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-ttrattament b' MTX ma jkunx adegwat) jew f' kombinazzjoni ma' MTX.

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

Tuyory f'kumbinazzjoni ma' MTX huwa indikat għat-trattament ta' pJIA (fattur reumatiku pożittiv jew negattiv u artrite oligoartikulari estiża) f'pazjenti ta' sentejn jew aktar, li ma rrispondewx b'mod adegwat għal terapija preċedenti b'MTX. Tuyory jista' jingħata bhala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament kontinwu b'MTX ma jkunx adegwat.

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

Tuyory huwa indikat għat-trattament ta' GCA f'pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' tocilizumab taħt il-ġilda tingħata permezz ta' PFS+NSD (*pre-filled syringe and needle safety device*, siringa mimlija għal-lest u apparat b'labra sikura) li jintużaw darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanżosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u / jew GCA. L-ewwel injezzjoni trid titwettaq taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tieħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw dan il-prodott mediċinali biss jekk it-tabib jiddetermina li dan ikun xieraq u l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tieħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif meħtieġ u jkunu ġew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

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

Il-pazjenti kollha kkurati b'Tuyory għandhom jingħataw il-Kard tal-Pazjent.

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

Pożoloġija

Pazjenti b'RA

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

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

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

Pazjenti b'GCA

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

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

Pazjenti b'RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

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

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

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^9/L$)	Azzjoni
ANC > 1	Ibqa' bl-istess 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 t-ttrattament b'dożaġġ kull ġimagħtejn u żid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq.
ANC < 0.5	Waqqaf it-ttrattament.

- 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 l-għoti tat-ttrattament kull ġimagħtejn u żid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq.
< 50	Waqqaf it-ttrattament.

Pazjenti b'RA u GCA
Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Pazjenti b'sJIA

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

Pazjenti b'sJIA u pJIA

Aġġustamenti fid-doża minħabba anormalitajiet tal-laboratorju
Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' prodotti mediċinali oħra li jingħataw fl-istess waqt għandha tiġi mmodifikata jew id-dożaġġ jitwaqqaf u d-dożaġġ ta' tocilizumab jiġi interrott sakemm is-sitwazzjoni klinika tkun ġiet evalwata. Peress li hemm ħafna kondizzjonijiet komorbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA jew pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf tocilizumab minħabba 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 × ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Għal żidiet persistenti f'din il-medda, interrompi tocilizumab sakemm ALT/AST jerġgħu lura għan-normal.

Valur tal-laboratorju	Azzjoni
$> 3 \times \text{ULN}$ sa $5 \times \text{ULN}$	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt. Interrompi d-dożagġ ta' tocilizumab sakemm $< 3 \times \text{ULN}$ u segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' fuq għal > 1 sa $3 \times \text{ULN}$.
$> 5 \times \text{ULN}$	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd assolut ta' newtrofilu (ANC - *absolute neutrophil count*) baxx

Valur tal-laboratorju (ċelluli $\times 10^9/\text{L}$)	Azzjoni
ANC > 1	Żomm id-doża.
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-ANC jizdied għal $> 1 \times 10^9/\text{L}$ erga' ibda t-trattament.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^3/\mu\text{L}$)	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 $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ kompli t-trattament.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-trattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

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

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

Doża maqbuża

Jekk pazjent b'sJIA jaqbeż injezzjoni taht il-gilda ta' darba fil-gimgha ta' tocilizumab fi zmien 7 ijiem mid-doza skedata, hu/hi ghandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doza maqbuza fil-jum skedat li jkun imiss. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-gilda ta' darba kull gimagħtejn ta' tocilizumab fi zmien sebat ijiem mid-doza skedata, hu/hi ghandhom jinghataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doza maqbuza immedjatament u jieħdu d-doza li jmiss fil-jum skedat li jmiss.

Jekk pazjent b'pJIA jaqbeż injezzjoni taht il-gilda ta' tocilizumab fi zmien sebat ijiem mid-doza skedata, hu/hi ghandhom jieħdu d-doza maqbuza malli jiftakru u jieħdu d-doza li jmiss fil-hin skedat tas-soltu. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-gilda ta' tocilizumab b'aktar minn sebat ijiem mid-doza skedata jew ma jkunx cert meta għandu jinnettah, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-użu taht il-gilda.

Wara tahrig xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinnettaw lilhom infushom b'dan il-prodott mediċinali jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tas-siringa mimlija għal-lest għandu jinghata bħala injezzjoni taht il-gilda. Is-siti tal-injezzjoni rrakkomandati (addome, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jinghataw f'għaž, ċikatriċi, jew żoni fejn il-gilda tkun tuġġha, imbengħla, hamra, ieba, jew mhux intatta.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-formulazzjoni ta' taht il-gilda Tuyorj mhijiex maħsuba għall-għoti ġol-vini.

Il-formulazzjoni ta' taht il-gilda Tuyorj mhijiex maħsuba biex tinghata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Traċċabilità

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

L-indikazzjonijiet kollha

Infezzjonijiet

Kienu rrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). It-trattament 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). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jergħu jitfaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet eżistenti (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippredisponu lill-pazjenti għall-infezzjonijiet.

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

Tuberkulosi

Kif rakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi oħra, il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal infezzjoni tat-tuberkulosi (TB - *tuberculosis*) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva jridu jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda t-trattament. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' *tuberculin* tal-ġilda u ta' testijiet tad-demem ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunokompromessi.

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

Riattivazzjoni virali

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

Komplikazzjonijiet ta' divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'tocilizumab, anki jekk ikunu rċeview medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-għoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u t-trattament għandu jitwaqqaf għalkollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossicità fil-fwied

Ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti ħfief u moderati fil-livelli ta' *transaminases* tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet kienet osservata meta 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-medicina, inklużi insuffiċjenza akuta tal-fwied, epatite u suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Ħsara serja fil-fwied seħhet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex ifittxu għajnunha medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

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

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

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

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

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

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

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

Parametri tal-lipidi

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

Fil-pazjenti kollha, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu stmati 4 sa 8 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi lokali għall-immaniġġjar tal-iperlipidimja.

Disturbi newroloġiċi

It-tobba għandhom joqgħodu attenti għal sintomi li potenzjalment juru bidu 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 jiżidu r-riskju ta' tumuri malinni. M'hemmx biżżejjed *data* klinika biex tiġi stmata l-inċidenza

potenzjali ta' tumuri malinni wara esponiment għal tocilizumab. Valutazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

Tilqim

Vaċċini ħajjin u dawk bil-virus attenwat m'għandhomx jingħataw flimkien ma' dan il-prodott mediċinali peress li s-sigurtà klinika ma gietx stabbilita. Fi prova randomised open-label, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċini ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha speċjalment pazjenti pedjatriċi jew anzjani, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda t-terapija. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu tat-terapija 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) iridu jiġu mmaniġġjati bħala parti mit-trattament standard regolari.

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' tocilizumab ma' anagonisti ta' TNF jew trattament bijoloġiku ieħor għal pazjenti b'RA. Dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat għall-użu ma' sustanzi bijoloġiċi oħra.

Pazjenti b'GCA

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

Pazjenti b'sJIA

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

Polysorbates

Dan il-prodott mediċinali fih 0.27 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest ta' 162 mg/0.9 mL li huwa ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għandhom jiġu kkunsidrati l-allergiji magħrufa tal-pazjenti.

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

Provi ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, NSAIDs jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'GCA ma kien osservat l-ebda effett ta' doża kumulattiva ta' kortikosteroidi fuq l-esponiment għal tocilizumab.

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

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

Fi prova f'pazjenti b'RA, l-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqsu b'57 % ġimġha wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal jew kemxejn oġhla 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 metabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikojdi orali), atorvastatin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, theophylline, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) iridu jiġu mmonitorjati peress li d-doži jista' jkollhom bżonn li jiżiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal ħafna ġimġhat wara li titwaqqaf it-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx *data* adegwata dwar l-użu ta' tocilizumab f'nisa tqal. Prova f'annimali wriet riskju akbar ta' korriment/mewt tal-embriju-fetu b'doża għolja (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Tuyory m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' tocilizumab fil-halib ma ġietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx/tiġix segwita t-terapija b'Tuyory, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija 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

Tuyory għandu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni eż. sturdament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4510 pazjenti esposti għal tocilizumab fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jiehdu sehem fi provi dwar RA fl-adulti (n = 4009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn provi dwar GCA (n = 149), pJIA (n = 240) u sJIA (n = 112). Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

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

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suk b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontanji, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' prova minghajr intervent huma elenkati f' Tabella 1 u huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC - system organ class) MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

SOC tal-MedDRA	Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut				
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
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, Newtropenja, Ipfibrinogenimja			
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja*		Ipertrigliceridi mja		
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigħ ta' ras, Sturdament			
Disturbi fl-ġhajnejn		Konguntivit			
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja			
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Soghla, Qtuġħ ta' nifs			
Disturbi gastrointestinali		Ugħigħ addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku		

SOC tal-MedDRA	Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra,	Insuffiċjenz a tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva,			
Investigazzjoni jiet		Żieda fit-transaminas e s 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-tqeghid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi provi 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 tocilizumab fil-provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula (użu għal taħt il-ġilda)

Pazjenti b'RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab taħt il-ġilda f'RA tinkludi prova double-blind, ikkontrollata, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kienet prova ta' non-inferjorità li qabbet l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg amministrat kull ġimgħa kontra 8 mg/kg ġol-vina f'1262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċevew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunogeniċità osservati għal tocilizumab mogħti taħt il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oġhla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taħt il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

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

Newtrofil

Waqf il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-Prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofil taht $1 \times 10^9/L$ sehħ f'2.9 % tal-pazjenti fuq id-doza taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

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

Plejlits

Waqf monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-Prova klinika ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, l-ebda wiehed mill-pazjenti fuq id-doza taht il-ġilda ta' kull ġimgħa ma kellu tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waqf monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-Prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehħet f'6.5 % u f'1.4 % tal-pazjenti, rispettivament fuq doza taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Parametri tal-lipidi

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

Pazjenti b'sJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda kien evalwat f'51 pazjent pedjatriku (b'età minn sena sa 17-il sena) b'sJIA. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs - injection site reactions)

Fil-prova ta' taht il-ġilda (WA28118), total ta' 41.2 % (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs għal tocilizumab taht il-ġilda. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġħ, u nefħa fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda minnhom ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-ttrattament jew interruzzjoni tad-doza.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fil-prova open-label taht il-ġilda li dam 52 ġimgħa (WA28118), sehħ tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofil għal taht $1 \times 10^9/L$ fi 23.5 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda. Tnaqqis fl-ghadd ta' plejlits għal taht $100 \times 10^3/\mu L$ sehħ fi 2 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda. Żieda fl-ALT jew l-AST għal $\geq 3 \times ULN$ sehħet f'9.8 % u 4.0 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda, rispettivament.

Parametri tal-lipidi

Fil-prova open-label taht il-ġilda li dam 52 ġimgħa (WA28118), 23.4 % u 35.4 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal $\geq 130 \text{ mg/dL}$ u fil-valur tal-kolesterol totali għal $\geq 200 \text{ mg/dL}$ fi kwalunkwe ħin waqt it-ttrattament tal-prova, rispettivament.

Pazjenti b'pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda kien evalwat ukoll fi 52 pazjent pedjatriku b'pJIA. L-esponiment totali tal-pazjent għal tocilizumab fil-popolazzjoni b'pJIA ta' esponiment sħiħ kien ta' 184.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab fil-vini u 50.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab taht il-ġilda.

B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'pJIA kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab bl-eċċezzjoni ta' ISRs (ara Tabella 1). Frekwenza oġhla ta' pazjenti b'pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet taħt il-ġilda meta mqabbla ma' RA fl-adulti.

Infezzjonijiet

Fil-prova dwar tocilizumab taħt il-ġilda, ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kienet komparabbli ma' pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Total ta' 28.8 % (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal tocilizumab taħt il-ġilda. Dawn l-ISRs seħħew f'44 % tal-pazjenti b'piz ta' \geq kg meta mqabbla ma' 14.8 % tal-pazjenti taħt it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, uġiġh u ħakk. L-ISRs kollha rrappurtati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-ttrattament jew interruzzjoni tad-doża.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' kull esponiment għal tocilizumab, seħħ tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ fi 15.4 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda. Żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f'9.6 % u fi 3.8 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab taħt il-ġilda ma kellu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fil-prova taħt il-ġilda, 14.3 % u 12.8 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-ttrattament tal-prova, rispettivament.

Pazjenti b'GCA

Is-sigurtà ta' tocilizumab taħt il-ġilda ġiet studjata fi prova waħda ta' Fażi III (WA28119) b'251 pazjent b'GCA. It-tul totali ta' snin ta' pazjent fil-popolazzjoni ta' esponiment shiħ għal tocilizumab kien ta' 138.5 snin ta' pazjent matul il-fażi ta' 12-il xahar, double-blind u bil-placebo bħala kontroll tal-prova. Il-profil ġenerali tas-sigurtà osservat fil-gruppi ta' trattament b'tocilizumab kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab (ara Tabella 1).

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6 % (6/100) tal-pazjenti rrappurtaw reazzjoni avversa li sseħħet fis-sit tal-injezzjoni taħt il-ġilda. Ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bħala avveniment avvers serju jew li jeħtieġ twaqqif tat-ttrattament.

Newtrofili

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

Plejtlits

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, pazjent wieħed (1 %, 1/100) fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa kellu okkorrenza waħda temporanja ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits għal $< 100 \times 10^3/\mu L$ mingħajr avvenimenti ta' fsada

assoċjati. Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits għal inqas minn $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula (użu fil-vini)

Pazjenti b'RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab kienet studjata f' 5 provi kkontrollati double-blind ta' Fażi III u l-perjodi ta' estensjoni tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

Il-popolazzjoni ta' kontroll shiħ tinkludi l-pazjenti kollha mill-fażijiet double-blind ta' kull prova ewlenija mir-randomisation sal-ewwel bidla fil-kors ta' trattament jew sa meta jkunu għaddew sentejn. Il-perjodu ta' kontroll f' 4 mill-provi kien ta' 6 xhur u fi prova waħda kien sa sentejn. Fil-provi double-blind ikkontrollati, 774 pazjent irċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX/DMARDs oħrajn u 288 pazjent irċevew monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment shiħ tinkludi l-pazjenti kollha li rċevew mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perjodu ta' kontroll double-blind jew fil-fażi ta' estensjoni open-label fil-provi. Minn 4 009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3 577 irċevew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3 296 għal mill-inqas sena, 2 806 irċevew trattament għal mill-inqas sentejn u 1 222 għal 3 snin.

Infezzjonijiet

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha rrappurtati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 112-il avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet ta' 108 avveniment għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent.

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

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun

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

Perforazzjoni gastrointestinali

Waq t il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastrointestinali matul it-trattament kienu rrapportati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axsess.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (iseħhu f'total ta' 8/4009 pazjenti, 0.2 %) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rrapportati f'total ta' 56 minn 4 009 pazjenti (1.4 %) ittrattati waqt il-provi kliniċi kkontrollati u open-label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab fil-vini (ara sezzjoni 4.4).

Newtrofili

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

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

Plejlits

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

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

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

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

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

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

Parametri tal-lipidi

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur kienu rrapportati b'mod komuni żidiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliceridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B'monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju kien osservat li madwar 24 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab fil-provi kliniċi kellhom żidiet sostenuti fil-kolesterol totali ta' ≥ 6.2 mmol/L, bi 15 % li kellhom żieda sostenuta f'LDL għal ≥ 4.1 mmol/L. Żidiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għat-trattament b'sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

Waqt il-perjodu double-blind ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' żidiet fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

Reazzjonijiet tal-gilda

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

Immunogeniċità

Antikorpi anti-tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-trattament b'tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-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' rapportar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Tuyory huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Fi provi klinici b'tocilizumab dwar RA, kien osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR - *erythrocyte sedimentation rate*), f'amyloid A fis-serum (SAA - *serum amyloid A*) u fibrinogen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jiehdu parti fir-reazzjoni tal-fażi akuta, trattament b'tocilizumab kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-firxa normali. Kienu osservati żidiet fil-livelli tal-emoglobina, minħabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-ħadid. F'pazjenti ttrattati, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-firxa normali kien osservat mit-tieni ġimgħa, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament. Fil-prova klinika dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet zgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li nġhataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taht il-ġilda, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell jumejn sa ħamest ijiem wara l-għoti. Minn hemm 'il quddiem, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża.

Pazjenti b'RA u GCA wrew tnaqqis simili (għall-individwi f'saħħithom) fl-għadd assolut ta' newtrofili wara l-għoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

Użu għal taht il-ġilda

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' għoti taht il-ġilda ta' tocilizumab biex ittaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA u r-rispons radjografiku, kienet evalwata f'żewġ provi randomised, double-blind, ikkontrollati u b'aktar minn ċentru wiehed. Għall-Prova I (SC-I), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 4 ġogi juġgħu u 4 ġogi minfuhin fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha rċevew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Għall-Prova II (SC-II), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġgħu u 6 ġogi minfuhin fil-linja bażi.

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

Rispons kliniku

Il-Prova SC-I ivvalutat pazjenti b'RA attiva modetata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehed jew aktar fejn madwar 20 % kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehed. F'SC-I, 1262 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab taht il-ġilda 162 mg kull ġimgħa jew tocilizumab 8 mg/kg fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi. Il-punt finali primarju fil-prova kien id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimgħa 24. Ir-riżultati mill-prova SC-I huma murija f'Tabella 2.

Tabella 2. Risponsi ta' ACR fil-Prova SC-I (% ta' pazjenti) fil-ġimgħa 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg kull ġimgħa + DMARD n = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 ġimgħa 24	69.4 %	73.4 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
ACR 50 ġimgħa 24	47.0 %	48.6 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-1.8 (-7.5, 4.0)	
ACR 70 ġimgħa 24	24.0 %	27.9 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-3.8 (-9.0, 1.3)	

DMARD = *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (medicini kontra r-reumatizmu li jimmodifikaw il-marda)

TCZ = tocilizumab

IV = *intravenous* (fil-vini)

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

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

Fil-Prova SC-II, f'ġimgħa 24 kien hemm ACR 20 ta' 60.9 %, ACR 50 ta' 39.8 % u ACR 70 ta' 19.7 % għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa kontra ACR 20 ta' 31.5 %, ACR 50 ta' 12.3 % u ACR 70 ta' 5.0 % ta' placebo. Il-pazjenti kellhom DAS28 medja fil-linja bażi ta' 6.7 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.6 fil-grupp tal-placebo. F'ġimgħa 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi ta' 3.1 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 1.7 fil-grupp tal-placebo, u għal DAS28 ta' < 2.6, 32.0 % kienu osservati fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 4.0 % fil-grupp tal-placebo.

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

Fil-Prova SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti fil-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgħa 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda (65.2 %) kontra għoti fil-vini (67.4 %), b'differenza miżgħuna fi proporzjonijiet ta' -2.3 % (CI ta' 95 % - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja

bazi f'gimgha 24 fil-puntegġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taht il-gilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti fil-vini, u għall-puntegġ tal-komponent fiziku kienet ukoll simili b'9.49 għall-grupp ta' għoti taht il-gilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti fil-vini.

Fil-Prova SC-II, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bazi sa gimgha 24 kien oghla b'mod sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda kull gimagħtejn (0.4) kontra placebo (0.3). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'gimgha 24 (bidla mil-linja bazi ta' ≥ 0.3 unità) kien oghla għat-trattament taht il-gilda kull gimagħtejn (58 %) kontra placebo (46.8 %). SF-36 (bidla medja fil-puntegġi tal-komponent mentali u fiziku) kien oghla b'mod sinifikanti bil-grupp ta' tocilizumab taht il-gilda (6.5 u 5.3) kontra placebo (3.8 u 2.9).

Użu għal taht il-gilda

Pazjenti b'sJIA

Effikaċja klinika

Prova ta' 52 gimgha, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettqet f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taht il-gilda xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli għall-kors fil-vini.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem, b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n = 26) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull gimgha (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 10 jjiem (Q10D - *every 10 days*; n = 8) jew kull gimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*; n = 17) għal 52 gimgha. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51 %) qatt ma kienu rċewew it-trattament qabel u 25 (49 %) kienu qed jirċievu tocilizumab fil-vini u qalbu għal tocilizumab taht il-gilda fil-linja bazi.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taht il-gilda tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja li kienu jinkludu l-Puntegġ tal-Attività tal-Marda ta' Artrite fil-Minorenni (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu TCZ qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament fil-vini għal dak taht il-gilda matul il-kors kollu tal-prova għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal taht il-gilda

Pazjenti b'pJIA

Effikaċja klinika

Prova ta' 52 gimgha, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, dwar il-PK-PD u s-sigurtà twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taht il-gilda xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' dawk tal-kors fil-vini.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem, b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull gimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 gimghat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 gimgha. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71 %) qatt ma kienu rċewew it-trattament qabel u 15 (29 %) kienu qed jirċievu t-trattament fil-vini u qalbu għal trattament taht il-gilda fil-linja bazi.

Il-korsijiet ta' tocilizumab taht il-gilda ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal dawk miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab fil-vini għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taht il-gilda tejjeb il-medjan tal-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71 għall-pazjenti li qatt ma kienu rċewew it-trattament qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-

pazjenti li qalbu minn trattament fil-vini għal dak taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-prova għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal taħt il-ġilda

Pazjenti b'GCA

Effikaċja klinika

Il-Prova WA28119 kienet prova dwar superjorità, każwali, multicentrika, double-blind, bil-plaċebo bħala kontroll, ta' Fazi III li twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA.

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

Żewġ dozi taħt il-ġilda ta' tocilizumab (162 mg kull ġimgha u 162 mg kull ġimagħtejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' plaċebo bħala kontroll magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

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

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

Tabella 3. Tul tat-terapija b'kortikosteroidi matul l-iskrinjar fil-Prova WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 51	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 100	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 49
Tul (jiem)				
Medja (SD)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Medja n	42.0	41.0	41.0	42.0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

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

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

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

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

Punti finali sekondarji

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

Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f' ġimgha 52 kienet sinifikament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b' doża ta' tocilizumab meta mqabbel maż-żewġ gruppi tal-plaċebo (Tabella 4). F' analiżi separata tal-pazjenti li rċevew *escape* prednisone biex jitrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 ġimgha, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċevew *escape* prednisone fil-gruppi ta' tocilizumab kull ġimgha u kull ġimagħtejn kienu 3129.75 mg u 3847 mg, rispettivament. It-tnejn kienu ferm aktar baxxi minn dawk fil-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, ta' 4023.5 mg u 5389.5 mg rispettivament.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja minn Prova WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 51	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 100	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 49
Punt finali primarju				
****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)				
Persuni b' Rispons f' ġimgha 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17.6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5 %)	N/A	N/A	42 %* (18.00, 66.00)	39.06 %* (12.46, 65.66)
Punt finali sekondarju ewlieni				
Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)				
Persuni b' Rispons f' ġimgha 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17.6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5 %)	N/A	N/A	38.35 %* (17.89, 58.81)	35.41 %** (10.41, 60.41)
Punti finali sekondarji oħrajn				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)

	Plaċebo + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 50	Plaċebo + 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 51	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgħa + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 100	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 49
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.23*** (0.09, 0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21,2.10)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
<i>Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg)</i>				
<i>medjan f'ġimgħa 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26²)</i>	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
<i>medjan f'ġimgħa 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52²)</i>	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Punti finali esploratorji				
Rata ta' rikadar fis-sena, ġimgħa 52 [§]				
Medja (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)

* p < 0.0001

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

***Valur p deskrittiv < 0.005

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

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

¹ analiżi taż-żmien (f'jiem) bejn remissjoni klinika u l-ewwel irkadur tal-marda

² valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal *data* mhux parametrika

[§] analiżi statistiċi ma twettqux N/A= Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' Kunfidenza

SC=subcutaneous (taħt il-ġilda)

Riżultati tal-kwalità tal-ħajja

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

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

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

Il-bidla fil-punteġġi EQ5D mil-linja bażi sa ġimġha 52 kienet tocilizumab kull ġimġha flimkien ma' 26 ġimġha 0.10 [0.198], tocilizumab kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimġha 0.05 [0.215], plaċebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.07 [0.293], u plaċebo flimkien ma' 52 ġimġha -0.02 [0.159]. Punteġġi oġhla jindikaw titjib kemm f'FACIT-*Fatigue* kif ukoll f'EQ5D.

Użu fil-vini

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab li jtaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA kienet evalwata f'ħames provi randomised, double-blind u b'aktar minn ċentru wiehed. Fil-Provi I-V iddaħħlu pazjenti ta' ≥ 18 -il sena b'RA attiva ddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR-*American College of Rheumatology*) u li fil-linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

Fil-Prova I, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Fil-Provi II, III u V, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' MTX kontra plaċebo u MTX. Fil-Prova IV, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' DMARDs oħra kontra plaċebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wiehed mill-ħames provi kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimġha 24.

=

Il-Prova I ivvalutat 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel ir-randomizzazzjoni u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minhabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67 %) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu MTX qabel. Doži ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab inġhataw kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur inġhata MTX darba kull ġimġha (doži miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg kull ġimġha fuq perjodu ta' tmien ġimġhat).

Il-Prova II, prova ta' sentejn b'analizi ppjanata f'gimgha 24, f'gimgha 52 u f'gimgha 104, ivvalutat 1196 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb ghal MTX. Dozi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' gimghat bhala terapija fl-ghama ghal 52 gimgha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull gimgha). Wara gimgha 52, il-pazjenti kollha setghu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew il-prova li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86 % irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'gimgha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'gimgha 52 u f'gimgha 104 il-punti finali koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' hsara fil-gogi u t-titjib fil-funzjoni fizika.

Il-Prova III ivvalutat 623 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat ghal MTX. Dozi 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).

Il-Prova IV ivvalutat 1220 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija reumatologika li kienu qed jieħdu, inkluż DMARD wiehed jew aktar. Dozi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' gimghat flimkien ma' DMARDs stabbli.

Il-Prova V ivvalutat 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF wahda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF giet imwaqqfa qabel randomisation. Dozi 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).

Rispons kliniku

Fil-provi 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 5). Fil-Prova I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti precedenti jew l-istat tal-marda. Il-hin biex it-trattament jibda jahdem kien wiehed rapidu (mit-2 gimgha) u l-ammont ta' rispons kompli jitjeb matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' zmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fil-provi open-label ta' estensjoni I-V.

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

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

F'analizi globali tal-provi II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oghla b'mod sinifikanti (59 % kontra 50 %, 37 % kontra 27 %, 18 % kontra 11 %, rispettivament) fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.03).

B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS 28 < 2.6) kien oghla b'mod sinifikanti (31 % kontra 16 % rispettivament) f'pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċewew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.0001).

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

	Prova I AMBITION		Prova II LITHE		Prova III OPTION		Prova IV TOWARD		Prova V RADIATE	
ġimgha	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMA RD	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 - Medicina kontrar-rewmatizmu li timmodifika l-marda

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

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

Rispons kliniku maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b' tocilizumab flimkien ma' MTX, 14 % tal-pazjenti kisbu rispons kliniku maġġuri (manteniment ta' rispons ta' ACR 70 għal 24 ġimgha jew aktar).

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 6. Bidliet radjografiki medji fuq medda ta' 52 ġimgha fi Prova II

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

- PBO - Placebo
 MTX - Methotrexate
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog
 * - $p \leq 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX
 ** - $p < 0.005$, TCZ kontra PBO + MTX

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

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

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

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

Il-Prova VI (WA19924), prova double-blind ta' 24 ġimġha li qabblet monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, evalwat 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab rċew infużjoni fil-vini ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimġhat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċew injezzjoni taħt il-ġilda ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo fil-vini q4w.

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

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għall-Prova VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n = 162	TCZ + Placebo (SC) n = 163	valur p ^(a)
Punt finali primarju – Bidla medja mil-linja bażi f'ġimġha 24			
DAS28 (medja aġġustata)	-1.8	-3.3	
Differenza fil-medja aġġustata (CI ta' 95 %)	-1.5 (-1.8, -1.1)		< 0.0001
Punti finali sekondarji – Persentaġġ ta' dawk li rrispondew f'ġimġha 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 ta' ACR 20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Rispons ta' ACR 50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002

Rispons ta' ACR 70, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023
---------------------------	-----------	-----------	--------

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

^b Imputazzjoni ta' dawk li ma rrispondewx intużat għad-data nieqsa. Multipliċità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm

IV = *intravenous* (fil-vini)

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Il-profil globali ta' avvenimenti avversi kliniċi kien simili bejn tocilizumab u adalimumab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament (tocilizumab 11.7 % kontra adalimumab 9.9 %). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi fil-grupp ta' tocilizumab kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab u r-reazzjonijiet avversi kienu rrappurtati bi frekwenza simili meta mqabbla ma' Tabella 1. Incidenza oġhla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet kienet irrappurtata fil-grupp ta' tocilizumab (48 % kontra 42 %), bl-ebda differenza fl-incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1 %). Iż-żewġ trattamenti tal-prova induċew l-istess modi ta' bidliet fil-parametri ta' sigurtà tal-laboratorju (tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits, židiet fil-livell ta' ALT, AST u lipidi), madankollu, id-daqs tal-bidla u l-frekwenza ta' anormalitajiet sostanzjali kienu oġhla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5 %) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' CTC ta' grad 3 jew 4. H̄dax-il pazjent (6.8 %) fil-grupp ta' tocilizumab u h̄ames (3.1 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom židiet fil-livell ta' ALT ta' CTC ta' grad 2 jew oġhla. 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 ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Użu fil-vini

Pazjenti b'RA

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

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimġhat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = $38\,000 \pm 13\,000$ h• μ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 μ g/mL u l-oġhla konċentrazzjoni (C_{\max}) = 182 ± 50.4 μ 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 oġhla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-baži tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal C_{\max} u wara 8 u 20 ġimġha għall-AUC u C_{\min} , rispettivament. L-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab ždiedu ma' żieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (± SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienet ta' 50000 ± 16800 μ g•h/mL, 24.4 ± 17.5 μ g/mL, u 226 ± 50.3 μ g/mL, rispettivament, li huma oġhla 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 zieda inkrementali fil-konċentrazzjoni b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Linearità

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

Użu taht il-ġilda

Pazjenti b'RA

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

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC_{ġimgħa1} fi stat fiss, C_{min} u C_{max} ta' tocilizumab kienu ta' 7 970 \pm 3 432 $\mu\text{g} \times \text{h/mL}$, 43.0 \pm 19.8 $\mu\text{g/mL}$, u 49.8 \pm 21.0 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{min} , u C_{max} kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC, C_{min} , u C_{max} .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimagħtejn, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC_{ġimgħa2} fi stat fiss, C_{min} u C_{max} ta' tocilizumab kienu ta' 3430 \pm 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 5.7 \pm 6.8 $\mu\text{g/mL}$, u 13.2 \pm 8.8 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{min} , u C_{max} kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u C_{min} , u wara 10 ġimgħat għal C_{max} .

Assorbiment

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

Eliminazzjoni

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

Użu taht il-ġilda

sJIA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

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

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

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W taħt it-30 kg
C _{max} (µg/mL)	99.8 \pm 46.2	134 \pm 58.6
C _{min} (µg/mL)	79.2 \pm 35.6	65.9 \pm 31.3
C _{mean} (µg/mL)	91.3 \pm 40.4	101 \pm 43.2
C _{max} ta' akkumulazzjoni	3.66	1.88
C _{min} ta' akkumulazzjoni	4.39	3.21
C _{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni*	4.28	2.27

* τ = ġimgħa jew ġimagħtejn għaż-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/siegha f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara għoti taħt il-ġilda, it-t_{1/2} effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 14-il jum għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W, matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

Użu taħt il-ġilda

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 fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg taħt il-ġilda kull 3 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W taħt it-30 kg
C _{max} (µg/mL)	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1

C _{min} (µg/mL)	11.8 ± 7.08	18.4 ± 12.9
C _{avg} (µg/mL)	21.7 ± 10.4	45.5 ± 19.8
C _{max} ta' akkumulazzjoni	1.72	1.32
C _{min} ta' akkumulazzjoni	3.58	2.08
C _{mean} jew AUC _τ ta' akkumulazzjoni*	2.04	1.46

*τ = ġimagħtejn jew 3 ġimgħat għaż-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

Wara dożaġġ fil-vini, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (piż tal-ġisem ta' < 30 kg), u sa ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (piż tal-ġisem ta' ≥ 30 kg). Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg taħt il-ġilda, dak Q2W u dak Q3W.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

Pazjenti b'GCA

Użu taħt il-ġilda

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

Tabella 10. Medja mbassra ± SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ taħt il-ġilda f'GCA

Parametru PK ta' tocilizumab	Taħt il-ġilda	
	162 mg kull ġimagħtejn	162 mg kull ġimgħa
C _{max} (µg/mL)	19.3 ± 12.8	73 ± 30.4
C _{min} (µg/mL)	11.1 ± 10.3	68.1 ± 29.5
C _{mean} (µg/mL)	16.2 ± 11.8	71.3 ± 30.1
C _{max} ta' akkumulazzjoni	2.18	8.88

C_{min} ta' akkumulazzjoni	5.61	9.59
C_{mean} jew AUC_{τ} ta' akkumulazzjoni*	2.81	10.91

* τ = ġimagħtejn jew ġimgha għaż-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

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

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

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

Ma saret l-ebda prova 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 GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

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

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Histidine,
L-Histidine monohydrochloride monohydrate,
L-Valine,
L-Methionine,
Polysorbate 80 (E 433),
Aċidu fosforiku, ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH)

Idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

Id-data u l-ħin tat-tneħħija tal-pakkett mill-friġġ għandhom jiġu rreġistrati fuq il-kartuna. Armi s-siringa jekk thalliha barra mill-friġġ għal aktar minn ġimagħtejn. Tużax sorsi ta' shana esterni bħal ilma shun biex issaħħan is-siringa mimlija minn qabel.

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

0.9 mL ta' soluzzjoni f' siringa mimlija għal lest (ħġieġ tip I) b'labra moħbija. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra riġidu (sigill ta' elastomer b'kisja ta' polypropylene) u b'tapp tal-plaġer (lasktu butyl b'kisja ta' fluororesin).

Daqsijiet tal-pakkett ta' 4 siringi mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) siringa mimlija għal-lest.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tuyory jiġi fornut f' siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss imwaħħla f'taġħmir tas-sigurtà tal-labra. Wara li tneħħi s-siringa mimlija għal-lest mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra (18 °C sa 28 °C) billi tistenna 25 sa 30 minuta, qabel ma tinjetta Tuyory. Is-siringa m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 5 minuti, biex tipprevjeni li l-prodott mediċinali jinxef u jimblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li ddaħħal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Tużax jekk il-prodott mediċinali jkun imdardar jew ikun fih xi frak, ikun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa kemxejn fl-isfar, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

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

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ingerija

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħhar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara t-taqsima 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Tocilizumab huwa antikorp monoklonali antiuman, rikombinanti u umanizzat tas-sottoklassi ta' immunoglobulini G1 (IgG1).

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 162 mg/0.9 mL fiha 0.27 mg (0.3 mg/mL) polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'pinna mimlija għal-lest.

Soluzzjoni bla kulur sa kemxejn fl-isfar b'pH ta' 5.8-6.2 u ożmolalità ta' 240-360 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*)

Tuyory, f'kombinazzjoni ma' methotrexate (MTX), huwa indikat għat:-

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

F'dawn il-pazjenti, Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament kontinwu b'MTX ma jkunx adegwat.

Tocilizumab nwera li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejla permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata f'kombinazzjoni ma' methotrexate.

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

Tuyory huwa indikat għat-trattament ta' sJIA attiva f'pazjenti b'età minn 12-il sena 'l fuq, li ma rrispondewx b'mod adegwat għal terapija preċedenti b'medicini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) u kortikosteroidi sistemici (ara sezzjoni 4.2).

Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament b'MTX ma jkunx adegwat) jew f'kombinazzjoni ma' MTX.

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

Tuyory flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat ghat-trattament ta' pJIA (oligoartrite pożittiva jew negattiva għall-fattur reumatiku u estiża) f' pazjenti ta' 12-il sena 'l fuq, li ma rrispondewx b' mod adegwat għal terapija preċedenti b' MTX.

Tuyory jista' jingħata bħala monoterapija f' każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn it-trattament kontinwu b' MTX ma jkunx adegwat.

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

Tuyory huwa indikat ghat-trattament ta' GCA f' pazjenti adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' tocilizumab taht il-ġilda tingħata permezz ta' pinna mimlija għal-lest li tintuża darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b' esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u/jew GCA.

Il-pinna mimlija għal-lest ma tridx tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti pedjatriċi b' età ta' < 12-il sena peress li hemm riskju potenzjali ta' injezzjoni ġol-muskoli minħabba saff irqaq tat-tessut ta' taht il-ġilda.

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

Pazjenti li jibdlu minn terapija b' tocilizumab fil-vini għal għoti taht il-ġilda għandhom jagħtu l-ewwel doża taht il-ġilda fil-ħin tad-doża fil-vini skedata li jkun imiss taht is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat.

Il-pazjenti kollha kkurati b' Tuyory għandhom jingħataw il-Kard tal-Pazjent.

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

Požoloġija

Pazjenti b' RA

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

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

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

Pazjenti b' GCA

Il-pożoloġija rakkomandata hija 162 mg taht il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. Dan il-prodott mediċinali jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi. Monoterapija ta' tocilizumab m'għandiex tintuża ghat-trattament ta' rikaduti akuti (ara sezzjoni 4.4).

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

Pazjenti b'RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

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

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

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^9/L$)	Azzjoni
ANC > 1	Ibqa' bl-istess doża.
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-ANC jiżdied għal $> 1 \times 10^9/L$ erga' ibda t-trattament b'dożagġ kull ġimagħtejn u żid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq.
ANC < 0.5	Waqqaf it-trattament.

- 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 l-għoti tat-trattament kull ġimagħtejn u żid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq.

< 50	Waqqaf it-trattament.
------	-----------------------

Pazjenti b'RA u GCA

Doża maqbuża

Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimgħa ta' tocilizumab fi żmien 7 ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża maqbuża fil-ġurnata skedata li jmiss. Jekk pazjent jaqbeż injezzjoni taht il-ġilda ta' darba kull ġimagħtejn ta' tocilizumab fi żmien 7 ijiem mid-doża skedata, hu/hi għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jieħdu d-doża maqbuża immedjatement u d-doża li jmiss fil-ġurnata skedata li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Pazjenti b'sJIA

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

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

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

Pazjenti b'sJIA u pJIA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-laboratorju	Azzjoni
> 1 sa $3 \times \text{ULN}$	Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jinghata fl-istess waqt. Għal zidiet persistenti f'din il-medda, interrompi tocilizumab sakemm ALT/AST jerrgħu lura għan-normal.
> $3 \times \text{ULN}$ sa $5 \times \text{ULN}$	Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jinghata fl-istess waqt. Interrompi d-dożaġġ ta' tocilizumab sakemm $< 3 \times \text{ULN}$ u segwi r-rakkomandazzjonijiet ta' hawn fuq għal > 1 sa $3 \times \text{ULN}$.
> $5 \times \text{ULN}$	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-ttrattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

Valur tal-Laboratorju (ċelluli $\times 10^9/\text{L}$)	Azzjoni
ANC > 1	Ibqa' bl-istess doża.
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-ANC jiżdied għal $> 1 \times 10^9/\text{L}$ erga' ibda t-ttrattament.
ANC < 0.5	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-ttrattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Għadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-laboratorju (ċelluli $\times 10^3/\mu\text{L}$)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jinghata fl-istess waqt. Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' tocilizumab. Meta l-għadd ta' plejtlits ikun ta' $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ erga' ibda t-ttrattament.
< 50	Waqqaf tocilizumab. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf it-ttrattament f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju trid tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Dan il-prodott mediċinali huwa għall-użu taħt il-ġilda.

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-formulazzjoni ta' taħt il-ġilda Tuyoxy mhijiex maħsuba għall-għoti ġol-vini.

Il-formulazzjoni ta' taħt il-ġilda Tuyoxy mhijiex maħsuba biex tingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

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.

L-indikazzjonijiet kollha

Infezzjonijiet

Kienu rrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). It-trattament 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). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' dan il-prodott mediċinali

f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jerggħu jitfaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet eżistenti (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għall-infezzjonijiet.

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

Tuberkulosi

Kif rakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi oħra, il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal infezzjoni tat-tuberkulosi (TB - *tuberculosis*) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva jridu jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda t-trattament. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' *tuberculin* tal-ġilda u ta' testijiet tad-demmi ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda hafna jew immunokompromessi.

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

Riattivazzjoni virali

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

Komplikazzjonijiet ta' divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'tocilizumab, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-għoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u t-trattament għandu jitwaqqaf għalkollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossiċità fil-fwied

Ġew irrappurtati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti ħfief u moderati fil-livelli ta' *transaminases* tal-fwied ikkawżati minn trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet kienet osservata meta 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 suffejra, ġew osservati b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.8). Ħsara serja fil-fwied seħhet minn ġimagħtejn sa aktar minn 5 snin wara l-bidu tat-trattament. Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied. Il-pazjenti jridu jingħataw parir biex ifittxu għajnunna medika minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied.

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

F'pazjenti b'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases ara sezzjoni 4.2. Għal židiet ta' ALT jew AST ta' $> 3\text{-}5 \times \text{ULN}$, it-trattament 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 žieda fir-riskju ta' newtopenija f'pazjenti li qabel kienu ttrattati b'antagonist ta' TNF.

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

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

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

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

Parametri tal-lipidi

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

Fil-pazjenti kollha, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu stmati 4 sa 8 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija. Il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġati skont 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 jizdied f'pazjenti b'RA. Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jgħidu r-riskju ta' tumuri malinni. M'hemmx biżżejjed *data* klinika biex tiġi stmata l-inċidenza potenzjali ta' tumuri malinni wara esponiment għal tocilizumab. Valutazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul għadhom sejrin.

Tilqim

Vaċċini ħajjin u ħajjin attenwati m'għandhomx jingħataw fl-istess hin ma' tocilizumab peress li s-sigurtà klinika ma għietx stabbilita. Fi prova randomised open-label, pazjenti adulti b'RA ttrattati b'tocilizumab u MTX kienu kapaċi jibnu rispons effettiv kemm għall-vaċċini ta' 23-valent pneumococcal polysaccharide kif ukoll għal dak tat-tossina tat-tetnu u dan kien komparabbli mar-rispons osservat f'pazjenti fuq MTX biss. Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha speċjalment pazjenti pedjatriċi jew anzjani, ikun ingħatalhom it-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim qabel tinbeda t-terapija. L-intervall bejn tilqim ħaj u l-bidu tat-terapija għandu jkun skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim rigward sustanzi immunosoppressivi.

Riskju kardjovaskulari

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

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

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

Pazjenti b'GCA

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

Pazjenti b'sJIA

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

Polysorbate

Dan il-prodott mediċinali fih 0.18 mg ta' polysorbate 80 f'kull PFP ta' 162 mg/0.9 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għandhom jiġu kkunsidrati l-allergiji magħrufa tal-pazjenti.

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

Provi ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, NSAIDs jew kortikosteroidi fuq it-tneħħija ta' tocilizumab f'pazjenti b'RA. F'pazjenti b'GCA ma kien osservat l-ebda effett ta' doża kumulattiva ta' kortikosteroidi fuq l-esponiment għal tocilizumab.

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

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

Fi prova f'pazjenti b'RA, l-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqsu b'57 % ġimgha wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal jew kemxejn oġhla 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 metabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikoidi orali), atorvastatin, imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju, theophylline, warfarin, phenprocoumon, phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) iridu jiġu mmonitorjati peress li d-doži jista' jkollhom bżonn li jiżiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ($t_{1/2}$) tal-eliminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal ħafna ġimghat wara li titwaqqaf it-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

M'hemmx *data* adegwata dwar l-użu ta' tocilizumab f'nisa tqal. Prova f'annimali wriet riskju akbar ta' korriment/mewt tal-embriju-fetu b'doża għolja (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Tuyory m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' tocilizumab fil-halib ma ġietx studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx/tiġix segwita t-terapija b'Tuyory, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taħt trattament b'tocilizumab.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Tuyory għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni eż. sturdament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4510 pazjenti esposti għal tocilizumab fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jiehdu sehem fi provi dwar RA fl-adulti (n = 4009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn provi dwar GCA (n = 149), pJIA (n = 240) u sJIA (n = 112). Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

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

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suk b'tocilizumab ibbażati fuq rapporti ta' każijiet spontani, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' prova minghajr intervent huma elenkati f' Tabella 1 u huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC - system organ class) MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

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

SOC tal-MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti				
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna
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, Newtropsenja, Ipfibrinoġe nimja			
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}	
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesteroli mja*		Ipertrigliceridimja		
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament			
Disturbi fl-ġhajnejn		Konguntivite			
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja			
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Soghla, Qtugh 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	Insufficjenza tal-fwied

SOC tal-MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti				
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija			Nefrolitja		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva			
Investigazzjoni jiet		Żieda fit-transaminase s tal-fwied, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*			

* Jinkludu żidiet miġbura bhala 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 giet identifikata permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma gietx osservata fi provi kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata bhala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95 % ikkalkulat abbażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal tocilizumab fil-provi kliniċi.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula (użu għal taħt il-ġilda)

Pazjenti b'RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab taħt il-ġilda f'RA tinkludi prova double-blind, ikkontrollata, b'aktar minn centru wiehed, SC-I. SC-I kienet prova ta' nuqqas ta' inferjorità li qabblat l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg mogħtija kull ġimgħa kontra 8 mg/kg ġol-vina f' 1 262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċevew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunogeniċità osservati għal tocilizumab mogħti taħt il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oġhla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taħt il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

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

Newtrofili

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

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

Plejlits

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

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

Pazjenti b'sJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' tocilizumab mogħti taht il-ġilda kien evalwat f'51 pazjent pedjatriku (b'età minn sena sa 17-il sena) b'sJIA. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8).

Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs - injection site reactions)

Fil-prova ta' taht il-ġilda (WA28118), total ta' 41.2 % (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs għal tocilizumab taht il-ġilda. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġħ, u nefha fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda minnhom ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-ttrattament jew interruzzjoni tad-doża.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Fil-prova open-label taht il-ġilda li dam 52 ġimgħa (WA28118), seħħ tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili għal taht $1 \times 10^9/\text{L}$ fi 23.5 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda. Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal taht $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ seħħ fi 2 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda. Żieda fl-ALT jew l-AST għal $\geq 3 \times \text{ULN}$ seħhet f'9.8 % u 4.0 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda, rispettivament.

Parametri tal-lipidi

Fil-prova open-label taht il-ġilda li dam 52 ġimgħa (WA28118), 23.4 % u 35.4 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal $\geq 130 \text{ mg/dL}$ u fil-valur tal-kolesterol totali għal $\geq 200 \text{ mg/dL}$ fi kwalunkwe ħin waqt it-ttrattament tal-prova, rispettivament.

Pazjenti b'pJIA

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

Infezzjonijiet

Fil-prova dwar tocilizumab taht il-ġilda, Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab taht il-ġilda kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Total ta' 28.8 % (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal tocilizumab taħt il-ġilda. Dawn l-ISRs seħħew f'44 % tal-pazjenti b'piz ta' ≥ 30 kg meta mqabbla ma' 14.8 % tal-pazjenti taħt it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, uġiġh u ħakk. L-ISRs kollha rrappurtati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

Anormalitajiet tal-laboratorju

Waqit monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' kull esponiment għal tocilizumab, seħħ tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ fi 15.4 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda. Żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f'9.6 % u fi 3.8 % tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab taħt il-ġilda ma kellu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fil-prova ta' taħt il-ġilda, 14.3 % u 12.8 % tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-prova, rispettivament.

Pazjenti b'GCA

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimġha, total ta' 6 % (6/100) tal-pazjenti rrappurtaw reazzjoni avversa li sseħħet fis-sit tal-injezzjoni taħt il-ġilda. Ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bħala avveniment avvers serju jew li jeħtieġ twaqqif tat-trattament.

Newtrofili

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ seħħ f'4 % tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimġha. Dan ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Plejtlits

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, żieda fl-ALT ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet fi 3 % tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimġha meta mqabbel ma' 2 % fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 52 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn. Żieda fl-AST ta' $> 3 ULN$ seħħet f'1 % tal-pazjenti fil-grupp

ta' tocilizumab taht il-gilda kull gimgha, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiz-zewg gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn.

Parametri tal-lipidi

Matul monitoragg ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, 34 % tal-pazjenti kellhom zidiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' > 6.2 mmol/L (240 mg/dL), bi 15 % li kellhom zieda sostnuta f'LDL ghal ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) fil-grupp ta' tocilizumab taht il-gilda kull gimgha.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi maghzula (uzu fil-vini)

Pazjenti b'RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab kienet studjata f'5 provi kkontrollati double-blind ta' Fazi III u l-perjodi ta' estensjoni taghhom (ara sezzjoni 5.1).

Il-popolazzjoni ta' kontroll shih tinkludi l-pazjenti kollha mill-fazijiet double-blind ta' kull prova ewlenija mir-randomisation sal-ewwel bidla fil-kors ta' trattament jew sa meta jkunu ghaddew sentejn. Il-perjodu ta' kontroll f'4 mill-provi kien ta' 6 xhur u fi prova wahda kien sa sentejn. Fil-provi double-blind u kkontrollati, 774 pazjent ircevev tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent ircevev tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX/DMARDs ohrajn u 288 pazjent ircevev monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment shih tinkludi l-pazjenti kollha li rcevev tal-inqas doza wahda ta' tocilizumab fil-perjodu double-blind u kkontrollatjew fil-fazi open-label ta' estensjoni fil-provi. Minn 4 009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3 577 ircevev trattament ghal mill-inqas 6 xhur, 3 296 ghal mill-inqas sena, 2806 ircevev trattament ghal mill-inqas sentejn u 1 222 ghal 3 snin.

Infezzjonijiet

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha rrappurtati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 avveniment ghal kull 100 sena ta' pazjent meta mqabbla ma' 112-il avveniment ghal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARDs. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet b'tocilizumab kienet ta' 108 avveniment ghal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent.

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

Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji (ikkawzati mill-batterja, virusis u mill-moffa) kienet ta' 4.7 avvenimenti ghal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji li gew irrappurtati, uhud b'rizultat fatali, kienu jinkludu tuberkulosi attiva, li tista' tigi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew ekstrapulmonari, infezzjonijiet invazivi fil-pulmun, inkluz kandidajasi, *aspergillosis*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Gew irrappurtati wkoll kazijiet ta' infezzjonijiet opportunistici.

Marda tal-interstizju tal-pulmun

Indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun jista' jzid ir-riskju li jizviluppaw infezzjonijiet. Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluz pulmonite u fibrozi pulmonari), li whud minnhom kellhom rizultati fatali.

Perforazzjoni gastrointestinali

Waqt il-provi klinici kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet ta' 0.26 avveniment ghal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet ta' 0.28 avveniment ghal kull

100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastrointestinali matul it-trattament kienu rrapportati primarjament bhala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axsess.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

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

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (iseħhu f'total ta' 8/4 009 pazjenti, 0.2 %) kienet diversi drabi oġhla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqif tat-trattament, kienu rrapportati f'total ta' 56 minn 4 009 pazjenti (1.4 %) ittrattati waqt il-provi kliniċi kkontrollati u open-label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab fil-vini (ara sezzjoni 4.4).

Newtrofili

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

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

Plejlits

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

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

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

Żieda fil-livell ta' transaminase tal-fwied

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur żidiet temporanji fl-ALT/AST ta' > $3 \times ULN$ kienu osservati f'2.1 % tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg meta mqabbla ma' 4.9 % tal-pazjenti fuq MTX u f'6.5 % tal-pazjenti li rċevew 8 mg/kg tocilizumab flimkien ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5 % tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs.

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

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

Parametri tal-lipidi

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

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

Reazzjonijiet tal-gilda

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

Immunogeniċità

Antikorpi anti-tocilizumab jistgħu jiżviluppaw waqt it-ttrament b' tocilizumab. Tista' tiġi osservata korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Tuyory huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamici

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

Fil-Prova klinika dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' židiet žgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'doži minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taht il-ġilda, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell jumejn sa hamest ijiem wara l-ġhoti. Wara dan, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja baži b'mod dipendenti mid-doża.

Pazjenti b'RA u GCA wrew tnaqqis simili (għall-individwi f'saħħithom) fl-għadd assolut ta' newtrofili wara l-ġhoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

Użu għal taht il-ġilda

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' għoti taht il-ġilda ta' tocilizumab biex ittaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA u r-rispons radjografiku, kienet evalwata f'żewġ provi randomised, double-blind, ikkontrollati u b'aktar minn centru wiehed. Għall-Prova I (SC-I), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 4 ġogi juġġħu u 4 ġogi minfuhin fil-linja baži. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Għall-Prova II (SC-II), il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom età ta' > 18-il sena b'RA attiva moderata sa severa ddijanostikata skont kriterji ta' ACR li kellhom mill-inqas 8 ġogi juġġħu u 6 ġogi minfuhin fil-linja baži.

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

Rispons kliniku

Il-Prova SC-I ivvalutat pazjenti b'RA attiva modetata sa severa li kellhom rispons kliniku inadegwat għat-terapija reumatoloġika eżistenti tagħhom, inkluż DMARD(s) wiehed jew aktar fejn madwar 20 % kellhom storja ta' rispons inadegwat għal mill-inqas inibitur ta' TNF wiehed. F'SC-I, 1262 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab taht il-ġilda 162 mg kull ġimgħa jew tocilizumab 8 mg/kg fil-vini kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARD(s) mhux bijoloġiċi. Il-punt finali primarju fil-prova kien id-differenza fil-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimgħa 24. Ir-riżultati mill-Prova SC-I huma murija f'Tabella 2.

Tabella 2. Risponsi ta' ACR fil-Prova SC-I (% pazjenti) f'ġimgħa 24

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg kull ġimgħa + DMARD n = 558	TCZ IV 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 ġimgħa 24	69.4 %	73.4 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-4.0 (-9.2, 1.2)	
ACR 50 ġimgħa 24	47.0 %	48.6 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-1.8 (-7.5, 4.0)	

ACR 70 ġimgħa 24	24.0 %	27.9 %
Differenza miżgħuna (CI ta' 95 %)	-3.8 (-9.0, 1.3)	

DMARD = *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (medicini kontra r-rewmatizmu li jimmodifikaw il-marda)

TCZ = tocilizumab

IV = *intravenous* (fil-vini)

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

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

Fil-Prova SC-II, f'ġimgħa 24 kien hemm ACR 20 ta' 60.9 %, ACR 50 ta' 39.8 % u ACR 70 ta' 19.7 % għal l-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimga għajnejn kontra ACR 20 ta' 31.5 %, ACR 50 ta' 12.3 % u ACR 70 ta' 5.0 % ta' placebo. Il-pazjenti kellhom DAS28 medja fil-linja bażi ta' 6.7 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.6 fil-grupp tal-placebo. F'ġimgħa 24, kien osservat tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi ta' 3.1 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 1.7 fil-grupp tal-placebo, u għal DAS28 ta' < 2.6, 32.0 % kienu osservati fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 4.0 % fil-grupp tal-placebo.

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

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

Fil-Prova SC-II, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kien oġġla b'mod sinifikanti għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimga għajnejn (0.4) kontra placebo (0.3). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgħa 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien oġġla għat-trattament taħt il-ġilda kull ġimga għajnejn (58 %) kontra placebo (46.8 %). SF-36 (bidla medja fil-punteġġi tal-komponent mentali u fiżiku) kien oġġla b'mod sinifikanti bil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda (6.5 u 5.3) kontra placebo (3.8 u 2.9).

Użu għal taħt il-ġilda

Pazjenti b'sJIA

Effikaċja klinika

Prova ta' 52 ġimgħa, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taħt il-ġilda xierqa ta' tocilizumab li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' dawk tal-kors fil-vini.

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

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taħt il-ġilda tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja inkluż il-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u zamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament fil-vini għal dak taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-prova għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal taħt il-ġilda

Pazjenti b'pJIA

Effikaċja klinika

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

Pazjenti eliġibbli rċevew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem, b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg ($n = 25$) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg ($n = 27$) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 ġimgħat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgħa. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71 %) qatt ma kienu rċevew it-trattament qabel u 15 (29 %) kienu qed jirċievu t-trattament fil-vini u qalbu għat-trattament taħt il-ġilda fil-linja bażi.

Il-korsijiet ta' tocilizumab taħt il-ġilda ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal dawk miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab fil-vini għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taħt il-ġilda tejjeb il-medjan tal-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71 għall-pazjenti li qatt ma kienu rċevew it-trattament qabel u zamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament fil-vini għal dak taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-prova għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal taħt il-ġilda

Pazjenti b'GCA

Effikaċja klinika

Il-Prova WA28119 kienet prova dwar superjorità, każwali, b'aktar minn ċentru wiehed, double-blind, bil-plaċebo bhala kontroll, ta' Fażi III li twettqet biex jiġuvalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA.

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

Żewġ dozi taħt il-ġilda ta' tocilizumab (162 mg kull ġimgha u 162 mg kull ġimagħtejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' placebo bħala kontroll magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

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

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

Tabella 3. Tul tat-terapija b'kortikosteroidi matul l-iskrinjar fil-Prova WA28119

	Placebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 50	Placebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 51	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 100	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 49
Tul (jiem)				
Medja (SD)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Medja n	42.0	41.0	41.0	42.0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

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

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

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

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

Punti finali sekondarji

Il-valutazzjoni tal-hin sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel mal-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u għall-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone (meta mqabbel f'livell ta' sinifikanza ta' 0.01).

Doża ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa wriet ukoll tnaqqis klinikament sinifikanti fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone f'pazjenti li daħlu fil-prova b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu ġdid (Tabella 4).

Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi

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

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja minn Prova WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 50	Plaċebo + 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 51	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgħa + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 100	Tocilizumab 162 mg SC kull ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn n = 49
Punt finali primarju				
****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)				
Persuni b'Rispons f' ġimgħa 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17.6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5 %)	N/A	N/A	42 %* (18.00, 66.00)	39.06 %* (12.46, 65.66)
Punt finali sekondarju ewlieni				
Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)				
Persuni b'Rispons f' ġimgħa 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17.6 %)	56 (56 %)	26 (53.1 %)
Differenza mhux aġġustata fil-proporzjonijiet (CI ta' 99.5 %)	N/A	N/A	38.35 %* (17.89, 58.81)	35.41 %** (10.41, 60.41)
Punti finali sekondarji oħrajn				
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.23*** (0.09,0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21,2.10)
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Žmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99 %)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
<i>Doza kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg) medjan f' ġimgħa 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 26²)</i>	3 296.00	N/A	1862.00*	1862.00*

<i>medjan f'gimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Placebo + 52²)</i>	N/A	3 817.50	1 862.00*	1 862.00*
Punti finali esploratorji				
Rata ta' rkadar fis-sena, gimgha 52 [§] Medja (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)

* p < 0.0001

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

***Valur p deskrittiv < 0.005

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

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

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

² valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal *data* mhux parametrika

§ analiżi statistiċi ma twettqux N/A= Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' Kunfidenza

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

Riżultati tal-kwalità tal-hajja

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

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

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

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

Punteġġi oghla jindikaw titjib kemm f'FACIT-*Fatigue* kif ukoll f'EQ5D.

Użu fil-vini

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab li ttaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA kienet evalwata f'ħames provi randomised, double-blind u b'altar minn ċentru wiehed. Fil-provi I-V iddaħħlu pazjenti ta' ≥ 18 -il sena b'RA attiva ddijanostikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija (ACR-American College of Rheumatology) u li fil-linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

Fil-Prova I, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Fil-provi II, III u V, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fil-Prova IV, tocilizumab inġhata fil-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wiehed mill-ħames provi kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimġha 24.

Il-Prova I ivvalutat 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel randomisation u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minħabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67 %) tal-pazjenti qatt ma kienu hađu MTX qabel. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab inġhataw kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur inġhata MTX darba kull ġimġha (dożi miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg kull ġimġha fuq perjodu ta' tmien ġimġhat).

Il-Prova II, prova ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimġha 24, f'ġimġha 52 u f'ġimġha 104, ivvalutat 1 196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat bħala terapija fl-għama għal 52 ġimġha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha). Wara ġimġha 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 % irċievu open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'ġimġha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimġha 52 u f'ġimġha 104 il-punti finali koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

Il-Prova III ivvalutat 623 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha).

Il-Prova IV ivvalutat 1 220 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija rewmatologika likienu qed jieħdu, inkluż DMARD wiehed jew aktar. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat flimkien ma' DMARDs stabbli.

Il-Prova V ivvalutat 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF wahda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF ġiet imwaqqfa qabel randomisation. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha).

Rispons kliniku

Fil-provi 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 5). Fil-Prova I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur rewmatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-ħin biex it-trattament jibda jaħdem kien wiehed rapidu (mit-tieni ġimġha) u l-ammont ta' rispons kompli jitjeb matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fil-Provi open-label ta' estensjoni I-V li għadhom sejrin.

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

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

F'analizi globali tal-Provi II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġhla b'mod sinifikanti (59 % kontra 50 %, 37 % kontra 27 %, 18 % kontra 11 %, rispettivament) fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.03).

B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS28 < 2.6) kien oġhla b'mod sinifikanti (31 % kontra 16 % rispettivament) f'pazjenti li rċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p < 0.0001).

Tabella 5. Risponsi ta' ACR fi provi bil-placebo/MTX/DMARD bħala kontroll (% ta' pazjenti)

	Prova I AMBITION		Prova II LITHE		Prova III OPTION		Prova IV TOWARD		Prova V RADIATE	
gimġha	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 +
	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 - *Medicina kontra r-reumatizmu li timmodifika l-marda (Disease modifying anti-rheumatic drug)*

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

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

Rispons kliniku maġġuri

Wara sentejn ta' trattament b' tocilizumab flimkien ma' MTX, 14 % tal-pazjenti kisbu rispons kliniku maġġuri (manteniment ta' rispons ta' ACR 70 għal 24 gimġha jew aktar).

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 6. Bidliet radjografiċi medji fuq medda ta' 52 gimgha fil-Prova II

	PBO + MTX (+ TCZ minn gimgha 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Punteġġ Sharp-Genant Totali	1.13	0.29*
Punteġġ ta' thaffir	0.71	0.17*
Punteġġ JSN	0.42	0.12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog

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

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

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

Rizultati relatati mas-saħħa u l-kwalità tal-hajja

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrappurtaw titjib fir-rizultati kollha rrappurtati mill-pazjenti (Indiċi ta' Dizabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI [*Health Assessment Questionnaire Disability Index*]), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġi ta' HAQ-DI kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perjodu open-label tal-Prova II, it-titjib fil-funzjoni fizika inżamm sa sentejn. F'gimgha 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 inżamm f'gimgha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bhala monoterapija

Il-Prova VI (WA19924), prova double-blind ta' 24 gimgha li qabblat monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab rċevew infużjoni fil-vini ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 gimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda kull gimmagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċevew injezzjoni ta' adalimumab taħt il-ġilda (40 mg) q2w

flimkien ma' infużjoni ta' plaċebo fil-vini q4w. Kien osservat effett tat-trattament superjuri b' mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab imqabbel ma' adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgħa 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għall-Prova VI (WAI9924)

	ADA + Plaċebo (IV) n = 162	TCZ + Plaċebo (SC) n = 163	Valur p ^(a)
Punt finali primarju – Bidla medja mil-linja bażi f'ġimgħa 24			
DAS28 (medja aġġustata)	-1.8	-3.3	
Differenza fil-medja aġġustata (CI ta' 95 %)	-1.5 (-1.8, -1.1)		< 0.0001
Punti finali sekondarji – Persentaġġ ta' dawk li rrispondew f'ġimgħa 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 ta' ACR 20, n (%)	80 (49.4)	106 (65.0)	0.0038
Rispons ta' ACR 50, n (%)	45 (27.8)	77 (47.2)	0.0002
Rispons ta' ACR 70, n (%)	29 (17.9)	53 (32.5)	0.0023

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

^b Imputazzjoni ta' dawk li ma rrispondewx intużat għad-data nieqsa. Multipliċità ikkontrollata bl-użu tal-Proċedura Bonferroni-Holm

IV = *intravenous* (fil-vini)

SC = *subcutaneous* (taħt il-ġilda)

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

Il-profil globali ta' avvenimenti avversi kliniċi kien simili bejn tocilizumab u adalimumab. Il-proporzjon ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji kien ibbilanċjat bejn il-gruppi ta' trattament (tocilizumab 11.7 % kontra adalimumab 9.9 %). It-tipi ta' reazzjonijiet avversi 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 oġhla ta' infezzjonijiet u infestazzjonijiet kienet irrappurtata fil-grupp ta' tocilizumab (48 % kontra 42 %), bl-ebda differenza fl-incidenza ta' infezzjonijiet serji (3.1 %). Iż-żewġ trattamenti tal-prova 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 oġhla b'tocilizumab meta mqabbla ma' adalimumab. Erba' (2.5 %) pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u żewġ (1.2 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili ta' CTC ta' grad 3 jew 4. H̄dax-il pazjent (6.8 %) fil-grupp ta' tocilizumab u h̄ames (3.1 %) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom żidiet fil-livell ta' ALT ta' CTC ta' grad 2 jew oġhla. 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 godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab hija kkaratterizzata minn eliminazzjoni mhux lineari li hija taħlita ta' tneħħija lineari u eliminazzjoni Michaelis-Menten. Il-parti mhux lineari tal-eliminazzjoni twassal għal żieda fl-esponiment li hija aktar minn proporzjonali mad-doża. Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma jinbidlux maż-żmien. Minhabba d-dipendenza tat-tneħħija totali fuq il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' tocilizumab, il-half-life ta' tocilizumab hija wkoll dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u tvarja skont il-livell ta' konċentrazzjoni fis-serum. Analizi tal-farmakokinetika tal-

popolazzjoni fi kwalunkwe popolazzjoni ta' pazjenti ttestjata s'issa ma tindika l-ebda relazzjoni bejn it-tnehhija apparenti u l-prezenza ta' antikorpi kontra l-medicina.

Uzu fil-vini

Pazjenti b'RA

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

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra ± SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = $38\,000 \pm 13\,000$ h × μg/mL, l-inqas konċentrazzjoni (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 μg/mL u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{\max}) = 182 ± 50.4 μg/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u C_{\max} kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oghla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-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' zieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (± SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienet ta' $50\,000 \pm 16\,800$ μg × h/mL, 24.4 ± 17.5 μg/mL, u 226 ± 50.3 μg/mL, rispettivament, li huma oghla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull zieda inkrementali fil-konċentrazzjoni b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tnehhija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tnehhija lineari u mhux lineari. It-tnehhija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 9.5 mL/siegħa. 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 oghla ta' tocilizumab, it-tnehhija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tnehhija lineari.

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

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doži ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata zieda 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.

Uzu taħt il-ġilda

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

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra (±SD) tal-AUC ta' ġimgħa 1 fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienu ta' $7\,970 \pm 3432$ μg × h/mL, 43.0 ± 19.8 μg/mL, u 49.8 ± 21.0 μg/mL, rispettivament. Il-proporzjonijiet

ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} u C_{\max} kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC, C_{\min} u C_{\max} .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimagħtejn, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC_{ġimgħa2} fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienu ta' $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$, $5.7 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$, u $13.2 \pm 8.8 \mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} , u C_{\max} kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , u wara 10 ġimgħat għal C_{\max} .

Assorbiment

Wara dożaġġ taħt il-ġilda f'pazjenti b'sJIA, t_{\max} , il-hin sal-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' tocilizumab kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79 %.

Eliminazzjoni

Għall-ghoti taħt il-ġilda, $t_{1/2}$ evidenti dipendenti mill-koncentrazzjoni hija sa 12-il ġurnata għal 162 mg kull ġimgħa u ta' hamest ijiem għal 162 mg kull ġimagħtejn f'pazjenti b'sJIA fi stat fiss.

Użu taħt il-ġilda

Pazjenti b'sJIA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg fil-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm data limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara għoti taħt il-ġilda ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA b'età ta' inqas minn sentejn b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg.

Pazjenti b'sJIA jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu tocilizumab taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

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

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W taħt it-30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	99.8 \pm 46.2	134 \pm 58.6
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	79.2 \pm 35.6	65.9 \pm 31.3
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	91.3 \pm 40.4	101 \pm 43.2
C_{\max} ta' akkumulazzjoni	3.66	1.88
C_{\min} ta' akkumulazzjoni	4.39	3.21
C_{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni*	4.28	2.27

* τ = ġimgħa jew ġimagħtejn għaž-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgħa 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriki b'sJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.87 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.14 L li wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

Eliminazzjoni

It-tnehhija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-koncentrazzjoni u hija s-somma tat-tnehhija lineari u dik mhux lineari. It-tnehhija lineari kienet stmata bhala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/siegħa f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara għoti taħt il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet sa 14-il jum għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W, matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

Użu taħt il-ġilda

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 fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg taħt il-ġilda kull 3 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W taħt it-30 kg
C_{max} (μ g/mL)	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1
C_{min} (μ g/mL)	11.8 \pm 7.08	18.4 \pm 12.9
C_{avg} (μ g/mL)	21.7 \pm 10.4	45.5 \pm 19.8
C_{max} ta' akkumulazzjoni	1.72	1.32
C_{min} ta' akkumulazzjoni	3.58	2.08
C_{mean} jew AUC_{τ} ta' akkumulazzjoni*	2.04	1.46

* τ = ġimagħtejn jew 3 ġimgħat għaž-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

Wara dożaġġ fil-vini, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (piż tal-ġisem ta' < 30 kg), u sal-ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (piż tal-ġisem ta' ≥ 30 kg). Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90 % tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgħa 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg taħt il-ġilda, kemm dak Q2W kif ukoll dak Q3W.

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Wara għoti taħt il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg taħt il-ġilda Q3W) u sa 7 ijiem għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg (162 mg taħt il-ġilda Q2W) matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss. Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' zewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tnehhija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-koncentrazzjoni u hija s-somma tat-tnehhija lineari u dik mhux lineari. It-tnehhija lineari kienet stmata bhala parametru fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/siegħa. It-tnehhija mhux lineari dipendenti fuq il-koncentrazzjoni għandha rwol importanti f'koncentrazzjonijiet

baxxi ta' tocilizumab. F'koncentrazzjonijiet oghla ta' tocilizumab, ladarba l-mogħdija ta' tnehhija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, fil-biċċa l-kbira t-tnehhija tiġi ddeterminata mit-tnehhija lineari.

Użu taht il-ġilda *Pazjenti b'GCA*

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

Tabella 10. Medja mbassra ± SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożagġ taht il-ġilda f'GCA

Parametru PK ta' tocilizumab	Taht il-ġilda	
	162 mg kull ġimagħtejn	162 mg kull ġimgħa
C _{max} (µg/mL)	19.3 ± 12.8	73 ± 30.4
C _{trough} (µg/mL)	11.1 ± 10.3	68.1 ± 29.5
C _{mean} (µg/mL)	16.2 ± 11.8	71.3 ± 30.1
C _{max} ta' akkumulazzjoni	2.18	8.88
C _{trough} ta' akkumulazzjoni	5.61	9.59
C _{mean} jew AUC _τ ta' akkumulazzjoni*	2.81	10.91

*τ = ġimagħtejn jew ġimgħa għaż-żewġ korsijiet taht il-ġilda

Il-profil fistat fiss wara doża ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab kien kwazi ċatt, bi ftit li xejn varjazzjonijiet bejn il-valuri l-aktar baxxi u l-aktar għoljin, filwaqt li kien hemm varjazzjonijiet sostanzjali għad-doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn. Madwar 90 % tal-istat fiss (AUC_τ) intlaħaq sa ġimgħa 14 fil-grupp ta' doża ta' kull ġimagħtejn u sa ġimgħa 17 fil-grupp ta' doża ta' kull ġimgħa.

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

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma saret l-ebda prova formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-provi dwar RA u GCA kellhom funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment tal-kliewi ħafif. Indeboliment tal-kliewi ħafif (stima tat-tneħħija tal-kreatinina bbażata fuq il-formula Cockcroft-Gault) ma kellux effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

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

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

Indeboliment tal-fwied

Ma saret l-ebda prova 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 GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

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

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

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

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

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taħt trattament b'tocilizumab. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq dawk b'attività endokrinarja fi prova dwar it-tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6. Kien osservat li tocilizumab mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effett detrimental, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda żgħira ta' abort spontanju/mewt tal-

embriju-fetu b'esponiment sistemiku għoli ($> 100 \times$ l-esponiment fil-bniedem) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidhirx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew għall-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba fil-konfront ta' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Histidine,
L-Histidine monohydrochloride monohydrate,
L-Valine,
L-Methionine,
Polysorbate 80 (E 433),
Aċidu fosforiku, ikkonċentrat (għall-aġġustament tal-pH),
Idrossidu tas-sodju (għall-aġġustament tal-pH),
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi friġġ ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Tagħmilhiex fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ jew inqas.

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

Id-data u l-hin tat-tneħħija tal-pakkett mill-friġġ għandhom jiġu rreġistrati fuq il-kartuna. Armi l-pinna jekk thalliha barra mill-friġġ għal aktar minn ġimagħtejn. Tużax sorsi ta' sħana esterni bħal ilma sħun biex issaħħan il-pinna mimlija minn qabel.

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

0.9 mL soluzzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hġieg tat-tip I) b'labra mwahħla fiha li fiha 162 mg Tocilizumab immuntata f'pinna mimlija għal-lest. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra riġidu (sigill ta' elastomer b'kisja ta' polypropylene) u b'tapp tal-plaġer (lasktu butyl b'kisja ta' fluororesin).

Daqsijiet tal-pakkett ta' 4 pinen mimlija għal-lest u pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tuyory jiġi fornut f'pinna mimlija għal-lest li tintuża darba biss. Wara li l-pinna mimlija għal-lest titneħħa mill-frigġ il-pinna mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18 °C sa 28 °C) billi tistenna 45 minuta qabel tinjetta. Il-pinna m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 3 minuti, biex tipprevjeni li l-prodott mediċinali jinxf u jimblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-pinna mimlija għal-lest kontra l-gilda, l-indikatur blu ma jiċċaqlaqx, trid tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur rezistenti għat-titqib. **Tippruvax terġa' tuża** l-pinna mimlija għal-lest. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna.

Tużax jekk il-prodott mediċinali jkun imdardar jew ikun fih xi frak, ikun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa kemxejn fl-isfar, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Istruzzjonijiet komprensivi għall-amministrazzjoni ta' Tuyory f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif.

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ingerija

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) 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. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

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

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

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői út 19-21.
Budapest
1103 L-Ingerija

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta 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 pprezentati 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-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess ħin.

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jipprovdi Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent li jkopri l-indikazzjonijiet terapewtiċi RA, sJIA, pJIA u GCA, immirat lejn il-pazjenti kollha li huma mistennja li jużaw Tuyory:

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent għandu jkun fih l-elementi prinċipali li ġejjin:

- Fuljett ta' Tagħrif (bl-istruzzjonijiet għall-użu għall-formulazzjoni taħt il-ġilda) (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Kard tal-Pazjent
- Biex jiġi indirizzat ir-riskju li jittiehdu infezzjonijiet li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati. Barra minn hekk, xi infezzjonijiet preċedenti jistgħu jerġgħu jidhru. Il-pazjenti għandhom ifittxu gwida minghand il-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom f'każ li jiżviluppaw infezzjoni ta' kwalunkwe tip (anke riħ komuni) fil-hin tat-trattament skedat tagħhom b'Tuyory.
- Biex jiġi indirizzat ir-riskju li l-pazjenti li jużaw Tuyory jistgħu jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' divertikulite li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' uġiġh fl-istonku jew kolika b'bidla fid-drawwiet tal-imsaren jew jinnutaw demm fl-ippurgar tagħhom. Il-pazjent għandu jinforma lill-professjonist tal-kura tas-saħħa jekk għandu jew kellu ulċerazzjoni intestinali jew divertikulite (infjammazzjoni f'partijiet tal-musrana l-kbira).
- Biex jiġi indirizzat ir-riskju li l-pazjenti li jużaw Tuyory jistgħu jiżviluppaw korriment epatiku serju. Il-funzjoni tal-fwied tal-pazjenti tiġi mmonitorjata għal bidliet fil-livell ta' enzimi tal-fwied permezz ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'Tuyory. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom immedjatament jekk jesperjenzaw sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied inkluż għeja, konfużjoni, uġiġh addominali, uġiġh jew nefha fin-naħa ta' fuq tal-lemin taż-żona tal-istonku u suffejra (isfar tal-ġilda u l-għajnejn u awrina ta' lewn kannella skur)

ANNEX III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-KUNJETT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tuyory 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett fih 80 mg ta' tocilizumab.
Kunjett fih 200 mg ta' tocilizumab.
Kunjett fih 400 mg ta' tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sucrose, polysorbate 80 (E 433), disodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

80 mg/4 mL
Kunjett wiehed ta' 4 mL
4 kunjetti ta' 4 mL

200 mg/10 mL
Kunjett wiehed ta' 10 mL
4 kunjetti ta' 10 mL

400 mg/20 mL
Kunjett wiehed ta' 20 mL
4 kunjetti ta' 20 mL

5. METODU U ROTTA TAL-GHOTI

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni.
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatament.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN 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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tagħmilhiex fil-friza.

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

10. PREKAWZJONIJIET 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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/001	Kunjett wiehed ta' 4 mL
EU/1/26/2022/002	4 kunjetti ta' 4 mL
EU/1/26/2022/003	Kunjett wiehed ta' 10 mL
EU/1/26/2022/004	4 kunjetti ta' 10 mL
EU/1/26/2022/005	Kunjett wiehed ta' 20 mL
EU/1/26/2022/006	4 kunjetti ta' 20 mL

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tuyory 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab

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

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

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' BARRA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine,
polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wieħed biss.
Ħalli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmilhiex fil-friża.

Ladarba titnehha mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/007

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

siringa tuyory 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (BIL-KAXXA BLU) –
Pakkett multiplu**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine,
polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 12-il siringa mimlija għal-lest (3 pakketti ta' 4)
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wiehed biss.
Ħalli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmilhiex fil-friża.

Ladarba titneħha mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

siringa tuyory 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR IL-KAXXA BLU) – Multipakk

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine, polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest
Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament
162 mg/0.9 mL

5. METODU U ROTTA TAL-GHOTI

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wiehed biss.
Ħalli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmilhiex fil-friża.

Ladarba titnehha mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/008

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

siringa tuyory 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tuyory 162 mg injezzjoni
tocilizumab

SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

0.9 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine,
polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 pinen mimlija għal-lest
162 mg/0.9 mL

5. METODU U ROTTA TAL-GHOTI

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wieħed biss.
Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigġ.

Tagħmilhiex fil-friza.

Ladarba titnehha mill-frigġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/009

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tuyory pinna ta' 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (BIL-KAXXA BLU) – Pakkett multiplu

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg toclizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine, polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 12-il pinna mimlija għal-lest (3 pakketti ta' 4) 162 mg/0.9 mL

5. METODU U ROTTA TAL-GHOTI

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wieħed biss.
Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmilhiex fil-friza.

Ladarba titnehha mill-frigġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

EU/1/26/2022/010

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tuyory pinna ta' 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' ĠEWWA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR IL-KAXXA BLU) – Multipakk

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine, polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni

4 pinen mimlija għal-lest

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.
162 mg/0.9 mL

5. METODU U ROTTA TAL-GHOTI

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Kodiċi QR li għandu jġi inkluz
Skennja għall-fuljett ta' tagħrif jew żur www.tuyoryinfo.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINHAŻEN FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Użu wieħed biss.
Halli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmilhiex fil-friża.

Ladarba titneħha mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/26/2022/010

13. NUMRU TAL-LOTT<, KODIĊIJET TAD-DONAZZJONI U TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tuyory pinna ta' 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tuyory 162 mg injezzjoni
tocilizumab

SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

0.9 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 għal kif tirrapporta effetti sekondarji.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Tuyory 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tocilizumab

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

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

Minbarra dan il-fuljett, se tingħata **Kard tal-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Tuyory.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tuyory
3. Kif jingħata Tuyory
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tuyory
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża

Tuyory fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorpi monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fi proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tuyory jgħin biex inaqqas is-sintomi bħal uġiġh u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll itejjeb il-prestazzjoni tiegħek ta' kompiti ta' kuljum. Tuyory ntwera li jnaqqas il-ħsara lill-qarquċa u l-ghadam tal-ġogi kkawżata mill-marda u jtejjeb il-kapaċità tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

- **Tuyory jintuża biex jikkura adulti** b'artrite rewmatojde attiva (RA) moderata sa severa, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma ħadmx tajjeb biżżejjed. Tuyory normalment jingħata flimkien ma' methotrexate. Madankollu, Tuyory jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhuwiex xieraq.
- Tuyory jista' jintuża wkoll biex jikkura adulti li ma kellhomx trattament preċedenti bil-methotrexate jekk ikollhom artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva.
- **Tuyory jintuża biex jikkura tfal b'sJIA.** Tuyory jintuża għal tfal minn sentejn 'il fuq li għandhom *artrite idjopatika sistemika ġovanili (sJIA)* attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'ġog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx. Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.
- **Tuyory jintuża biex jikkura tfal b'pJIA.** Tuyory jintuża 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'ġog wiehed jew aktar. Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi tal-pJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **Tuyory jintuża biex jikkura adulti u tfal** minn sentejn 'il fuq bis-**sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina (CRS)** sever jew li jipperikola l-ħajja, effett sekondarju f'pazjenti kkurati b'terapiji taċ-ċelluli T tar-riċettur tal-antigen kimeriku (CAR) użati biex jikkuraw ċerti tipi ta' kanċer.
- **Tuyory jintuża biex jikkura adulti** bil-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19), li jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tuyory

M'għandekx tingħata Tuyory

- jekk inti allergiku għal tocilizumab jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni attiva severa (bl-eċċezzjoni tal-COVID-19).

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 Tuyory.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergici** bħal tgħafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew ħafif, nefha tax-xofftejn jew raxx fil-gilda waqt jew matul l-infuzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflaħx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament.** Tuyory jista' jnaqqas il-kapaċità ta' ġismek li jirrispondi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid iċ-ċans li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulozi qabel ma tibda Tuyory. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu wġiġħ addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tuyory, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement** (adult jew tifel/tifla), jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha, speċjalment it-tfal, għandhom ikunu aġġornati bil-vaċċinazzjonijiet kollha tagħhom qabel ma jibdeu it-trattament b'Tuyory, sakemm ma jkunx meħtieġ bidu urġenti tat-trattament. Ċerti tipi ta' vaċċini m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tirċievi Tuyory.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk intix tista' tibqa' tiegħu Tuyory.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Tuyory.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se

jimmonitorjak.

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

It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demem qabel ma tingħata Tuyory, u matul it-trattament tiegħek biex jiddetermina jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' pjastrini jew enzimi tal-fwied għoljin.

Tfal u adolexxenti

Tuyory mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal taħt is-sentejn ta' età.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi** (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk għadux jistgħu jingħataw Tuyory.

Mediċini oħra u Tuyory

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk huma l-pazjent). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta.

Tuyory jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini, u d-doża ta' dawn jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wieħed 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-demem**
- phenytoin, użat għat-trattament ta' **konvulzjonijiet**
- 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, Tuyory mhuwiex rakkomandat għall-użu ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA jew pJIA.

Tqala, treddigh u fertilità

Tuyory m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddigh jekk se tingħata Tuyory, u kellek lit-tabib tiegħek. Halli spazju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tuyory jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tuyory fih is-sodju u l-polisorbat

Wara dilwizzjoni b'soluzzjoni ta' 0.9 % sodium chloride, is-soluzzjoni ppreparata għall-infużjoni fiha 230.6 mg sodju għal doża massima ta' 800 mg, ekwivalenti għal 11.5 % tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal adult. Ikkunsidra dan jekk qed tieħu dieta b'livell baxx ta' sodju.

Din il-medicina fiha 5 mg ta' polysorbate 80 (E 433) f'kull kunjett ta' 200 mg/10 mL, 10 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 400 mg/20 mL, u 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 80 mg/4 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.5 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom kwalunkwe allergija magħrufa.

3. Kif tuża Tuyory

Din il-medicina hija sogġetta għal preskrizzjoni medika ristretta mit-tabib tiegħek.

Tuyory jingħatalek bħala dripp fil-vina, minn tabib jew infermier. Huma se jiddilwaw is-soluzzjoni, jippreparaw l-infużjoni għal ġol-vini u jissorveljawk waqt u wara t-trattament.

Pazjenti adulti b'RA

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory hija 8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Skont ir-rispons tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek għal 4 mg/kg u wara jżida lura għal 8 mg/kg meta jkun xieraq.

L-adulti se jingħataw Tuyory darba kull 4 ġimgħat permezz ta' drip fil-vina (infużjoni ġol-vini) fuq siegħa.

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

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-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.

It-tfal b'sJIA se jingħataw Tuyory darba kull ġimgħat permezz ta' drip fil-vina (infużjoni ġol-vini) fuq siegħa.

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

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-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 bil-pJIA jingħataw Tuyory darba kull erba' ġimgħat permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vina) għal iktar minn siegħa.

Pazjenti b'CRS

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory hija **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen 30 kg jew aktar.** Id-doża hija ta' **12-il mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen inqas minn 30 kg.**

Tuyory jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' kortikosteroidi.

Pazjenti bil-COVID-19

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

Jekk tingħata aktar Tuyory milli suppost

Peress li Tuyory jingħata minn tabib jew infermier, mhux probabbli li tingħata wisq. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib tiegħek.

Jekk tinsa tieħu doża ta' Tuyory

Peress li Tuyory jingħata minn tabib jew infermier mhux mistenni li taqbez doża. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Tuyory

M'għandekx tieqaf tuża Tuyory mingħajr ma tiddiskuti mal-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. L-effetti sekondarji jistgħu jsehħu mill-inqas sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Tuyory tiegħek.

Effetti sekondarji serji possibbli

Għid lit-tabib tiegħek **immedjatament** jekk ikollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Dawn huma komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara l-infuzjoni:

- diffikultà biex tieħu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wieċ

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-gilda
- uġiġħ fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied:

Dawn huma rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

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

Lista ta' effetti sekondarji possibbli oħra

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

Effetti sekondarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

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

Effetti sekondarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- 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 tkexkix 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-riglejn, žieda fil-piż
- sogħla, qtuġħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-dem kif muri mit-testijiet tad-dem (newtrogenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fit-transaminases)

- zieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġigh fl-istonku)
- partijiet homor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (trigliceridi)
- ulcera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxe tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergici fatali (anafilassi)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffejra

Effetti sekondarji rari hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10000

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ta' ċelluli homor tad-demmm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demmm
- insufficjenza tal-fwied

Tfal b'sJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'sJIA kienu ta' tip simili għal daww f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, dijarea, għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm u enzimi tal-fwied oġħla.

Tfal b'pJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'pJIA kienu ta' tip simili għal daww f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, uġigh ta' ras, thossok se tirremetti (tqalligh) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar 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 mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tuyory

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xaħar.

Aħzen fi frigg (2 °C-8 °C). Tagħmilhiex fil-friza.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tuyory

- 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).
- L-ingredjenti l-oħra huma sucrose, polysorbate 80 (E 433), disodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet (ara sezzjoni 2 'Tuyory fih sodium u polysorbate').

Kif jidher Tuyory u l-kontenut tal-pakkett

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

Tuyory jiġi bħala kunjetti li fihom 4 mL, 10 mL u 20 mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wieħed jew 4 kunjetti.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ingerija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-għoti

Prodotti mediċinali parenterali jridu jiġu spezzjonati viżwalment għall-fraġ jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari sa opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx fraġ viżibbli. Uża labra sterili u siringa biex tipprepara Tuyorj.

Għall-għoti tal-infużjoni, għandhom jintużaw biss boroż tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), polypropylene (PP) jew polyethylene (PE).

Wara d-dilwazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta hija stabbli fiżikament u kimikament f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Din tista' tinhażen għal 50 siegħa f'temperatura ta' 30 °C u għal perjodu sa 4 ġimgħat fil-friġġ f'temperatura ta' bejn 2 °C - 8 °C. Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta trid tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu taħt ir-risponsabilità ta' min qed jagħmel użu mill-prodott u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 °C - 8 °C sakemm id-dilwazzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

Pazjenti adulti b'RA, COVID-19 u CRS (≥ 30 kg)

Igħbed volum ta' soluzzjoni sterili u mhux piroġenika ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża tal-infużjoni ta' 100 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat Tuyorj meħtieġ għad-doża tal-pazjenti, taħt kundizzjonijiet asettiċi. L-ammont meħtieġ ta' Tuyorj konċentrat (**0.4 mL/kg**) għandu jingabar mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża tal-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma raġħwa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

Igħbed volum ta' soluzzjoni sterili u mhux piroġenika ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża tal-infużjoni ta' 100 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat Tuyorj meħtieġ għad-doża tal-pazjenti, taħt kundizzjonijiet asettiċi. L-ammont meħtieġ ta' Tuyorj konċentrat (**0.4 mL/kg**) għandu jingabar mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża tal-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma raġħwa.

Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

Igħbed volum ta' soluzzjoni sterili u mhux piroġenika ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża tal-infużjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat Tuyorj meħtieġ għad-doża tal-pazjenti, taħt kundizzjonijiet asettiċi. L-ammont meħtieġ ta' Tuyorj konċentrat (**0.6 mL/kg**) għandu jingabar mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża tal-infużjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma raġħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Igħbed volum ta' soluzzjoni sterili u mhux piroġenika ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża tal-infużjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat Tuyorj meħtieġ għad-doża tal-pazjenti, taħt kundizzjonijiet asettiċi. L-ammont meħtieġ ta' Tuyorj konċentrat (**0.5 mL/kg**) għandu jingabar mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża tal-infużjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma raġħwa.

Tuyorj huwa għal użu wiehed biss.

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 għal kif tirrapporta effetti sekondarji.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Minbarra dan il-fuljett, se tingħata **Kard tal-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Tuyory.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tuyory
3. Kif tuża Tuyory
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tuyory
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża

Tuyory fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorpi monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fi proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek.

Tuyory jintuża biex jikkura:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), attiva, moderata sa severa, marda awtoimmuni**, jekk terapiji preċedenti ma ħadmux tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinix ittrattati qabel b'methotrexate.

Tuyory jgħin biex inaqqas is-sintomi tal-RA bħal uġiġh u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll itejjeb il-prestazzjoni tiegħek ta' kompiti ta' kuljum. Tuyory ntwerha li jnaqqas il-ħsara lill-qarquċa u l-għadam tal-ġogi kkawżata mill-marda u jtejjeb il-kapaċità tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Tuyory normalment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għall-RA msejha methotrexate. Madankollu, Tuyory jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhuwiex xieraq.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovdur

demm lir-ras u l-ghonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh fix-xedaq. L-effetti jistgħu jinkludu puplesiji u ġhama.

Tuyory jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'ghonqok u f'dirġhajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'mediċini msejha sterojdi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dozi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' sterojdi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-żieda ta' Tuyory mat-trattament tfisser li l-isterojdi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, filwaqt li xorta jikkontrollaw il-GCA.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sentejn 'il fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tuyory

Tużax Tuyory

- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tiegħu hsieb allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tiegħu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lil tabib. Tużax Tuyory.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Tuyory.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tgħafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, horriqija jew raxx fil-ġilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- **Tihux id-doża li jmiss sakemm** tkun infurmajt lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek ikun qallek biex tiegħu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-ġhoti ta' Tuyory.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflahx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Tuyory jista' jnaqqas il-kapaċità ta' ġismek li jirrispondi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid iċ-ċans li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulożi qabel ma tibda Tuyory. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu wġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tuyory, it-tabib tiegħek

jista' jagħmel test tad-demmm biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu ta' għandhom qabel ma jibdwu it-trattament b'Tuyory. Ċerti tipi ta' vaċċini m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tircievi Tuyory.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk intix tista' tibqa' tiegħu Tuyory.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tircievi Tuyory.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

It-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demmm qabel ma tircievi Tuyory, biex jiddetermina jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm, għadd baxx ta' pjastrini jew enzimi tal-fwied għoljin.

Tfal u adolexxenti

L-injezzjoni ta' taħt il-ġilda Tuyory mhijiex rakkomandata għall-użu fi tfal taħt is-sena. Tuyory m'għandux jingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi** (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demmm), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk għadux jistgħu jingħataw Tuyory.

Mediċini oħra u Tuyory

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk huma l-pazjent). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta.

Tuyory jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini, u d-doża ta' dawn jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi, għid lit-tabib tiegħek:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (e.ż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demmm
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulzjonijiet
- 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, Tuyory mhux rakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA, jew GCA.

Tqala, treddiġh u fertilità

Tuyory m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddiġh jekk se tingħata Tuyory, u kellek lit-tabib tiegħek. Halli spazju ta' mill-inqas 3

xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tuyory jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tuyory fih il-polisorbat

Din il-medicina fiha 0.27 mg ta' polisorbat 80 (E 433) f'kull siringa mimlija għal-lest ta' 162 mg/0.9 mL li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom kwalunkwe allergija magħrufa.

3. Kif tuża Tuyory

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Içcekkja mat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jekk m'intix çert.

It-trattament se jiġi preskritt u jinbenda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjosji u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Id-doża rakkomandata

Id-doża għal RA jew GCA għall-adulti hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija waħda) mogħtija darba fil-gimgha.

Użu fi tfal u adolexxenti b'sJIA (minn sena 'l fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimagħtejn.
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull ġimgha.

Użu fi tfal u adolexxenti b'pJIA (minn sentejn 'l fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull 3 ġimghat**.
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull ġimagħtejn**.

Tuyory jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (*b'mod subkutanju*). Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jinjettaw Tuyory. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tista' tinjetta Tuyory inti stess. F'dan il-każ se tirċievi taħriġ dwar kif tinjetta Tuyory inti stess. Il-ġenituri u dawk li jieħdu ħsiebhom se jingħataw taħriġ dwar kif jinjettaw Tuyory għal pazjenti li ma jistgħux jinjettaw lilhom infushom, bħat-tfal.

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

Wara li tneħhi l-għatu, l-injezzjoni għandha tinbenda fi żmien **5 minuti** (ara sezzjoni 5. tal-fuljett ta' tagħrif)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil pazjent tifel jew adolexxenti li tiegħu ħsiebu. **Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-għoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.**

Jekk tuża aktar Tuyory milli suppost

Peress li Tuyory jingħata f'siringa mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti zżejjed.

Madankollu jekk inti inkwetat(a), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew tifel/tifla jew adolexxent b'sJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża
Huwa importanti ħafna li tuża Tuyorj eżattament kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk tinsa tieħu d-doża ta' kull ġimgħa tiegħek fi żmien 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tieħu d-doża ta' kull ġimagħtejn tiegħek b'inqas minn 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin regolari skedat tiegħek.
- Jekk tinsa tieħu d-doża tiegħek ta' kull ġimgħa jew ta' kull ġimagħtejn b'aktar minn 7 ijiem jew m'intix ċert meta għandek tinjetta Tuyorj, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tifel/tifla jew adolexxenti b'pJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża

Huwa importanti ħafna li tuża Tuyorj eżattament kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u aġhti d-doża li jkun imiss fil-hin regolari skedat.
- Jekk tinsa tieħu doża għal aktar minn 7 ijiem, jew m'intix ċert meta għandek tinjetta Tuyorj, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

Jekk tieqaf tuża Tuyorj

M'għandekx tieqaf tuża Tuyorj mingħajr ma tiddiskuti mal-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarja jistgħu jsehħu 3 xhur jew aktar wara l-aħhar doża tiegħek ta' Tuyorj.

Effetti sekondarji serji possibbli

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Dawn huma komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tieħu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefħa tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wiċċ

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied:

Dawn huma rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

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

Lista ta' effetti sekondarji possibbli oħra

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

Effetti sekundarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b' sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġgħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demmm (*kolesterol*)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Effetti sekundarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant' Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexkix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t' isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtuġħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtropsenja, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fit-transaminases)
- żieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekundarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

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

Effetti sekundarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- Sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxsir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergiċi fatali (anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekundarji rari hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000

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

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal dawkk fl-adulti. Xi effetti sekundarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieher u griżmejn infjammati, uġiġħ ta' ras, dardir (nawsja) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rapportar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tigi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tuyory

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Ladarba titneħħa mill-frigg, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħazen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

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

Is-siringa m'għandhiex titħawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien **5 minuti**, biex tipprevjeni li l-medicina tinxf u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li ddaħhal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-planger, **għandek tarmi** s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Tarmi l-ebda medicina ma' l-ilma mormi jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek kif għandek tarmi medicini li m'għadx għandek bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tuyory

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull siringa mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- L-ingredjenti l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine, polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. (ara sezzjoni 2 'Tuyory fih polysorbate')

Kif jidher Tuyory u l-kontenut tal-pakkett

Tuyory huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa kemxejn fl-isfar.

Tuyory jiġi bhala siringa mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha 162 mg ta' soluzzjoni ta' tocilizumab għall-injezzjoni.

Kull pakkett fih 4 siringi mimlija għal-lest u l-multipacks fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) siringi mimlija għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

L-Ungerija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata u aġġornata dwar dan il-prodott u l-aħhar materjali edukattivi approvati għall-pazjenti huma disponibbli wkoll billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż hawn taħt jew il-kartuna ta' barra b'smartphone. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fuq il-URL li ġej:
www.tuyoryinfo.com

Kodiċi QR li għandu jigi inkluż

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

X'ghandi b'zonn inkun naf biex nuża s-siringa mimlija għal-lest Tuyory tiegħi b'mod sigur?

Huwa importanti li taqra, tifhem u ssegwi dawn l-istruzzjonijiet biex inti jew min jiehu hsiebek tużaw s-siringa ta' Tuyory b'mod korrett. Dawn l-istruzzjonijiet ma jiehdurx post it-taħriġ mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif tipprepara u tinjetta kif suppost qabel ma tuża s-siringa Tuyory għall-ewwel darba. Saqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek kwalunkwe mistoqsija li jista' jkollok. Tippruvax tagħti injezzjoni sakemm tkun ċert li tifhem kif tuża s-siringa Tuyory.

Jekk jogħġbok aqra wkoll il-Fuljett tal-Pazjent li jiġi mas-siringa Tuyory għall-aktar informazzjoni importanti li għandek tkun taf dwar il-mediċina. Huwa importanti li tibqa' taħt il-kura tal-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek waqt li tkun qed tuża Tuyory.

Sabiex jiġu mminimizzati korożjonijiet aċċidentali bil-labra, is-siringa mimlija għal-lest ta' Tuyory hija mgħammra bi gwardja tal-labra ċara u awtomatika. Il-gwardja tal-labra tiġi attivata awtomatikament wara li tingħata l-injezzjoni.

Informazzjoni importanti:

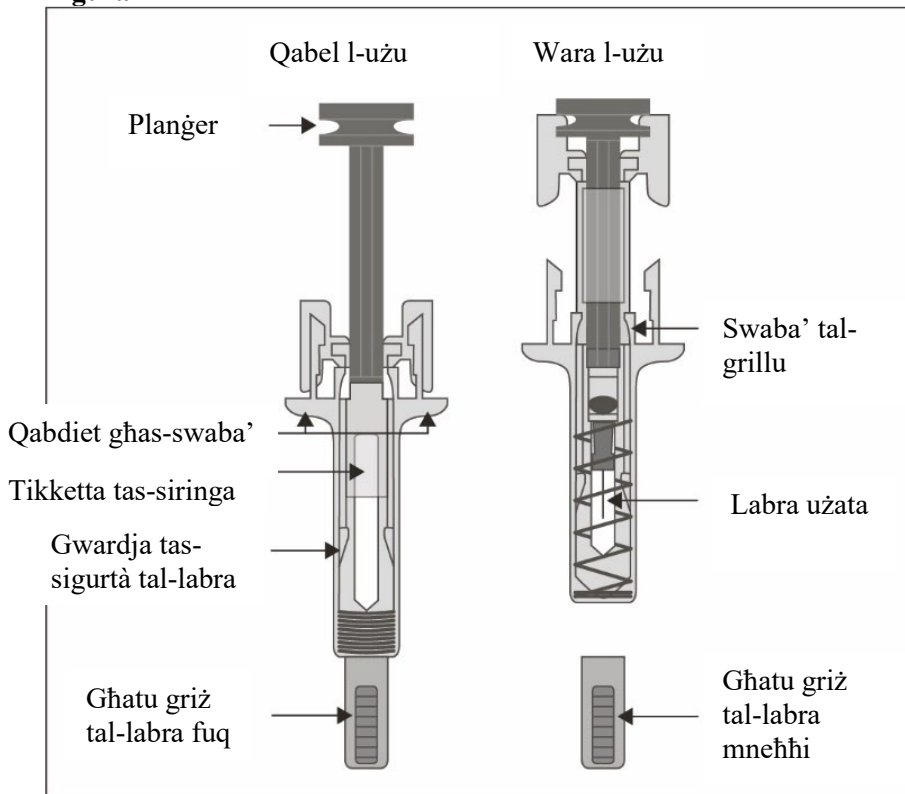
- **Tippruvax tattiva s-siringa mimlija għal-lest qabel l-injezzjoni; din tissikka f'postha u tipprevjeni l-injezzjoni.**
- **Tużax is-siringa jekk jidher li għandha l-ħsara**
- **Tużax jekk il-mediċina tkun imdardra, imċajpra, bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak**
- **Qatt m'għandek tipprova żżarma s-siringa**
- **Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest/a biex tinjetta**
- **Tinjettax minn ġol-hwejjeġ li jgħattu l-ġilda**
- **Tużax mill-ġdid l-istess siringa**
- **Tmissx is-swaba' tal-grillu tas-siringa għax dan jista' jagħmel ħsara lis-siringa**
- **Tużax siringa mimlija għal-lest jekk tkun iffriżata. Armi jekk il-prodott kien iffriżat.**

Hażna

Żomm is-siringa Tuyory u l-mediċini kollha fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal. Dejjem aħżen is-siringa fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C. Ladarba titneħħha mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn gimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tinzamm dejjem fil-kartuna. Ipproteġi s-siringa milli tiffriża u mid-dawl. Żomm is-siringi nexfin.

Partijiet tas-siringa mimlija għal-lest (Ara Figura A)

Figura A



Se jkollok bżonn dan li ġej biex tagħti l-injezzjoni tiegħek:

Inklużi fil-kaxxa:

- Siringa mimlija għal-lest

Mhux inklużi fil-kaxxa:

- Imselha tal-alkoħol
- Ballun tat-tajjar jew garża sterili
- Kontenitur li ma jittaqqabx jew kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu għar-rimi sikur tal-għatu tal-labra u s-siringa użata.

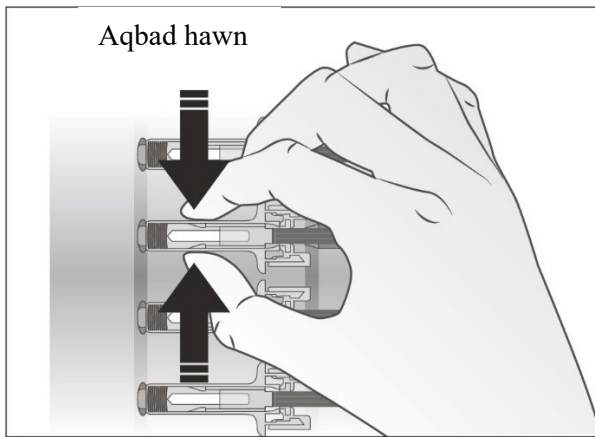
Post biex tipprepara l-provvisti tiegħek:

- **Sib superfiċje mdawla sew, nadifa u ċatta, bħal mejda**

Pass 1. Iċċekkja s-siringa viżwalment

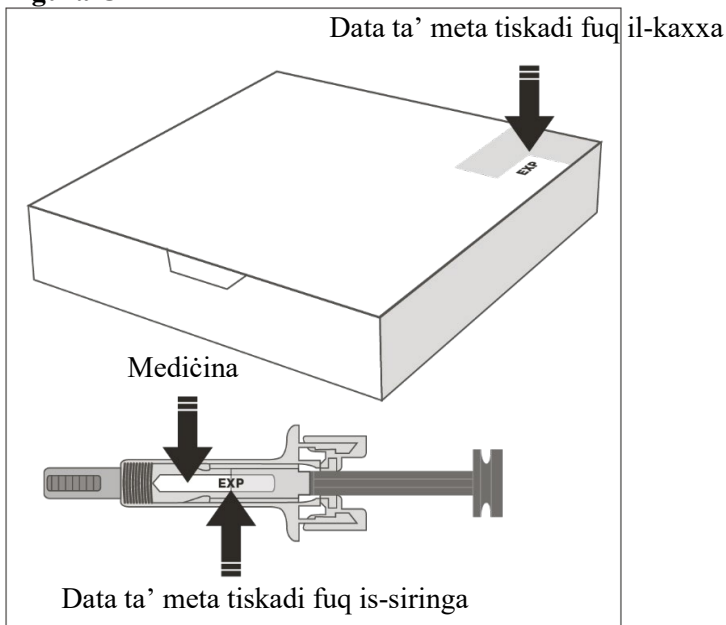
- Ohroġ il-kaxxa tal-kartun li fiha s-siringa mill-frigġ.
- Jekk se tiftaħ il-kaxxa għall-ewwel darba, iċċekkja biex tiżgura li tkun issigillata tajjeb. Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kaxxa tidher li digà nfethet.
- Iftaħ il-kaxxa. Tmissx is-swaba tal-grillu tas-siringa għax dan jista' jagħmel ħsara lis-siringa.
- Aqbad il-gwardja tas-sigurtà tas-siringa mimlija għal-lest biex tneħhi s-siringa mimlija għal-lest mill-kaxxa tal-kartun (Ara Figura B).
 - Taqbadx il-plaġer.
 - Taqbadx il-kappa tal-labra.
 - Tmissx is-swaba tal-grillu tas-siringa għax dan jista' jagħmel ħsara lis-siringa.

Figura B



- Eżamina viżwalment s-siringa, kif ukoll il-mediċina fis-siringa. Dan huwa importanti biex jiġi żgurat li s-siringa u l-mediċina huma sikuri għall-użu.
- Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kaxxa u fuq it-tikketta tas-siringa (**Ara Figura C**) biex tkun żgur li ma tkunx għaddiet (skadjet). Tużax is-siringa jekk id-data ta' meta tiskadi tkun għaddiet. Dan huwa importanti biex jiġi żgurat li s-siringa u l-mediċina huma sikuri għall-użu.

Figura C



Armi s-siringa u tużahix jekk:

- il-mediċina tkun imdardra
- il-mediċina jkun fiha xi frak
- il-mediċina tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa safranija
- kwalunkwe parti tas-siringa jidher li għandha l-ħsara

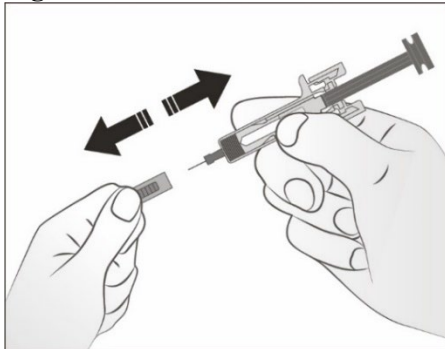
Pass 2. Halli s-siringa tilhaq temperatura tal-kamra

- M'għandekx tneħhi l-għatu tal-labra tas-siringa tiegħek qabel Pass 5. Jekk tneħhi l-għatu tal-labra kmieni jista' jikkawża li l-mediċina tinxf u timblokka l-labra.
- Poġġi s-siringa fuq wiċċ ċatt u nadif u halli s-siringa tilhaq temperatura tal-kamra (18 °C-28 °C) għal madwar 25-30 minuta biex tishon. Jekk ma thallix is-siringa tilhaq temperatura tal-kamra tista' twassal għall-injezzjoni skomda u jista' jkun diffiċli biex tagħfas il-planger.
- M'għandekx issaħħan is-siringa bl-ebda mod ieħor.

Pass 5. Nehhi l-ghatu tal-labra

- Iżżomx is-siringa mill-plaġer waqt li tneħhi l-ghatu tal-labra.
- Żomm il-protezzjoni tal-labra tas-siringa b'mod sod b'id waħda, u neħhi l-ghatu tal-labra bl-id l-oħra (**Ara Figura F**). Jekk ma tkunx tista' tneħhi l-ghatu tal-labra għandek titlob l-għajnuna tal-persuna li tiegħu hsiebek jew tikkuntattja l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Figura F



- Tmissx il-labra u thallihiex tmiss ma' xi superficje.
- Għandek mnejn tara qatra likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.
- Armi l-ghatu tal-labra fil-kontenitur li ma jittaqqabx jew fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu.

NOTA: Ladarba l-ghatu tal-labra jitneħha, is-siringa għandha tintuza minnufih.

- Jekk ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħha l-ghatu, is-siringa għandha tintrema fil-kontenitur li ma jittaqqabx jew fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u għandha tintuza siringa ġdida. Jekk l-ghatu tal-labra jitneħha għal aktar minn 5 minuti, jista' jkun aktar diffiċli biex tagħti l-injezzjoni għax il-medicina tista' tinxf u timblokka l-labra.
- Qatt m'għandek terġa' twaħhal l-ghatu tal-labra wara li tneħhieh.

Pass 6. Aġhti l-injezzjoni

- Żomm is-siringa b'mod komdu f'idejk.
- Biex tkun żgur li l-labra tista' tiddaħhal b'mod korrett taħt il-ġilda, oqros tinja ġilda fis-sit nadifa tal-injezzjoni bl-id il-hielsa tiegħek (**Ara Figura G**). Li toqros il-ġilda huwa importanti biex jiġi żgurat li tinjetta taħt il-ġilda (fil-tessut tax-xaħam) iżda mhux aktar fil-fond (għewwa muskolu). Injezzjoni għewwa muskolu tista' twassal għall-injezzjoni skomda.

Figura G

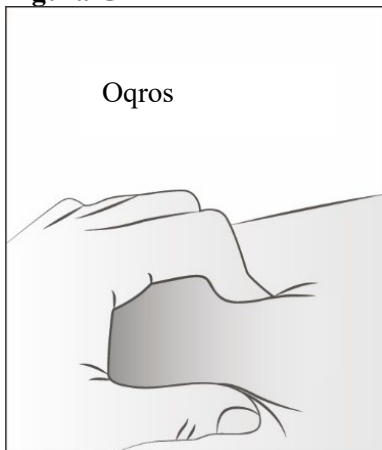
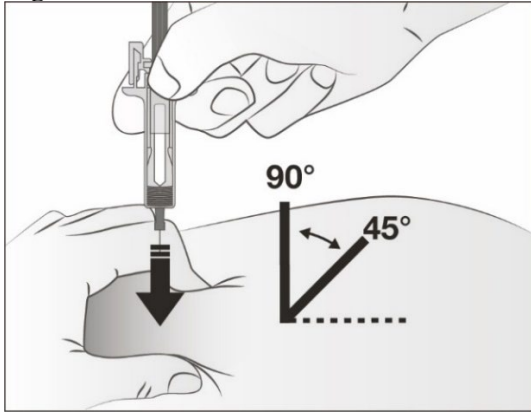


Figura H

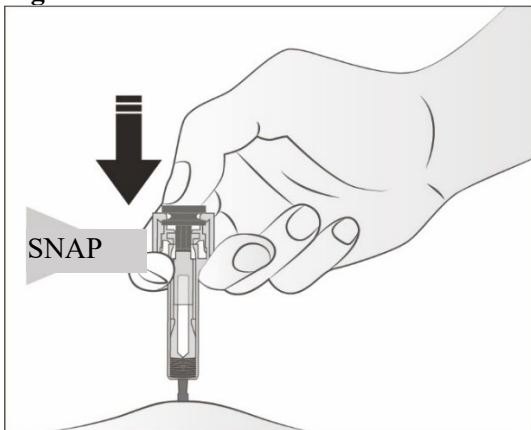


- Dahhal il-labra kollha fil-ġilda maqrusa f'angolu bejn 45° u 90° b'azzjoni hafifa u soda (**Ara Figura H**).
- Iżżomm u timbuttax il-plaġer waqt li ddaħhal il-labra fil-ġilda.

Huwa importanti li tagħzel l-angolu korrett biex tiżgura li l-medikazzjoni tinghata taht il-ġilda (fit-tessut tax-xaħam), inkella l-injezzjoni tista' twegġa' u l-medikazzjoni tista' ma taħdimx.

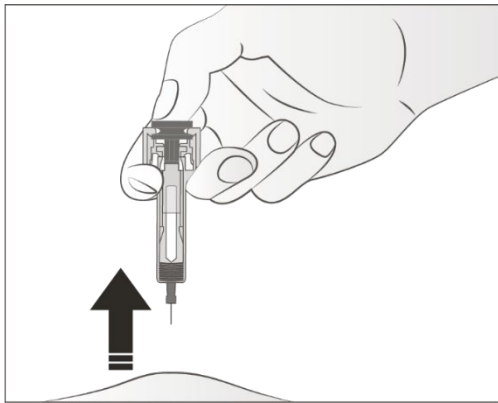
- Imbagħad żomm is-siringa fil-pożizzjoni u erfi l-ġilda maqrusa.
- Bil-mod injetta l-medicina kollha billi timbotta bil-mod il-plaġer 'l isfel għal kollox sakemm tħoss u tisma' "snap". (**Ara Figura I**).
- Għandek tagħfas il-plaġer s'isfel nett biex tiżgura li tieħu d-doża shiħa tal-medikazzjoni u biex tiżgura li s-swaba tal-grillu huma mbuttati kompletament lejn il-ġenb. Jekk il-plaġer ma jkunx magħfus għalkollox il-protezzjoni tal-labra mhux se testendi biex tgħatti l-labra wara li titneħha. Jekk il-labra ma tkunx mgħottija ipproċedi b'attenzjoni, u poġġi s-siringa fil-kontenitur li ma jittaqqabx biex tevita korriment mill-labra.

Figura I



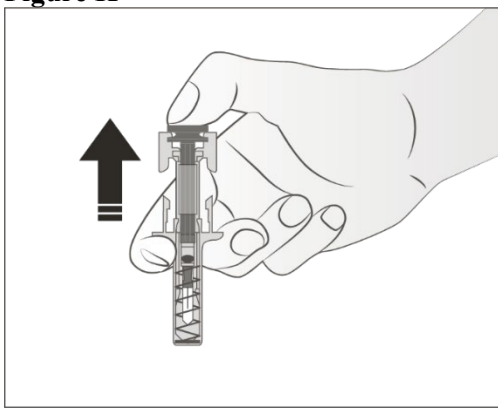
- Ladarba l-plaġer jiġi mbuttati s'isfel nett, ibqa' għafas 'l isfel fuq il-plaġer biex tiżgura li tiġi injezzjoni l-medicina kollha qabel tneħhi l-labra mill-ġilda.
- Ibqa' għafas il-plaġer 'l isfel waqt li tneħhi l-labra mill-ġilda bl-istess angolu kif iddaħhlet (**Ara Figura J**).
- Jekk wara li ddaħhal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida (għandek tibda mill-ġdid minn Pass 2). Jekk xorta jkollok diffikultà għandek tkellem lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Figura J



- Ladarba l-labra titneħħa kompletament mill-ġilda, tista' terħi l-plaġer, li jippermetti l-protezzjoni tal-labra biex jiproteġi l-labra (**Ara Figura K**).

Figure K

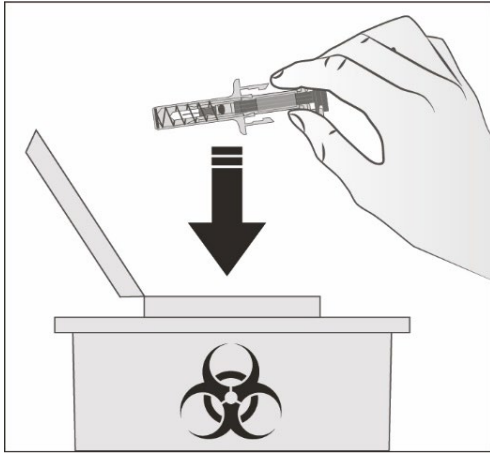


- Jekk tara qtar ta' demm fis-sit tal-injezzjoni, tista' tagħfas biċċa tajjar jew garża sterili fuq is-sit tal-injezzjoni għal madwar 10 sekondi.
 - M'għandekx toġħrok is-sit tal-injezzjoni.
 - Ikteb id-data, il-hin u l-parti speċifika tal-ġisem tiegħek fejn int injejjajt lilek innifsek. Jista' jkun utli ukoll li tikteb xi mistoqsijiet jew tħassib dwar l-injezzjoni biex tkun tista' tistaqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Pass 7. Armi s-siringa

- Tippruvax terġa' tghatti s-siringa bl-għatu.
- Armi s-siringi użati f'kontenitur li ma jittaqqabx jew f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu. Jekk m'għandekx wiehed staqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek għal tagħrif dwar fejn tista' tikseb kontenitur għall-“oġġetti li jaqtgħu” jew liema tipi oħra ta' kontenituri li ma jittaqbux tista' tuża biex tarmi s-siringi użati tiegħek b'mod sikur (**Ara Figura L**).

Figura L



Iċċekkja mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-istruzzjonijiet dwar il-mod korrett kif għandek tarmi s-siringi użati tiegħek. Jista' jkun hemm liġijiet lokali jew tal-istat dwar kif għandek tarmi siringi użati.

M'għandekx tarmi siringi użati jew il-kontenitur li ma jittaqqabx mal-iskart domestiku u m'għandekx tirriċiklhom.

- Armi l-kontenitur mimli kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-ispizjar tiegħek.
- Dejjem żomm il-kontenitur li ma jittaqqabx fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Parir lill-pazjent dwar reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (maghrufa wkoll bħala anafilassi, jekk severi)

Jekk tiżviluppa sintomi bħal, iżda mhux limitati għal raxx tal-gilda, ħakk, tkexkix ta' bard, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn, uġiġħ fis-sider, tharħir, diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra' jew thoss sturdament jew ħass ħażin fi kwalunkwe hin waqt li ma tkunx fil-klinika, waqt jew wara injezzjoni ta' Tuyory, għandek tfittex trattament ta' emergenza immedjatament.

Parir lill-pazjent dwar l-identifikazzjoni bikrija u t-trattament biex jiġi limitat ir-riskju ta' infezzjoni serja

Kun attent/a għall-ewwel sinjali ta' infezzjoni bħal:

- uġiġħ fil-gisem, deni, tkexkix ta' bard
- sogħla, skumdità/tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs
- ħmura, shana, nefha mhux tas-soltu tal-gilda jew tal-ġogi
- uġiġħ/sensittività addominali u/jew bidla fil-funzjoni tal-musrana

Ċempel lit-tabib tiegħek u fittex attenzjoni medika minnufih jekk taħseb li tista' tkun qed tiżviluppa infezzjoni.

Jekk għandek xi thassib jew mistoqsijiet dwar is-siringa tiegħek, ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek għall-ghajnuna.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan jippermetti l-identifikazzjoni rapida ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 għal kif tirrapporta effetti sekondarji.

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Minbarra dan il-fuljett, se tingħata **Kard tal-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Tuyory.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tuyory
3. Kif tuża Tuyory
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tuyory
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tuyory u għalxiex jintuża

Tuyory fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorpi monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fi proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tuyory jintuża biex jikkura:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma hadmux tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

Tuyory jgħin biex inaqqas is-sintomi tal-RA bħal uġiġ u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll itejjeb il-prestazzjoni tiegħek ta' kuljum. Tuyory ntvera li jnaqqas il-ħsara lill-qarquċa u l-għadam tal-ġogi kkawżata mill-marda u jtejjeb il-kapaċità tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Tuyory normalment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għall-RA msejha methotrexate. Madankollu, Tuyory jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhuwiex xieraq.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovdud demm lir-ras u l-għonq. Sintomi jinkludu wġiġ ta' ras, għeja u wġiġ fix-xedaq. L-effetti jistgħu jinkludu puplesiji u għama.

Tuyory jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'għonqok u f'dirgħajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'mediċini msejha steroidi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dozi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' steroidi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-żieda ta' Tuyory mat-trattament tfisser li l-isteroidi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, filwaqt li xorta jikkontrollaw il-GCA.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

Tuyory jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tuyory

Tużax Tuyory

- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tieġu hsieb allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tieġu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lil tabib. Tużax Tuyory.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Tuyory.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, ħorriqija jew raxx fil-ġilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Tihux id-doża li jmiss sakemm tkun infurmajt lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek ikun qallek biex tieġu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-għoti ta' Tuyory.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflaħx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. Tuyory jista' jnaqqas il-kapaċità ta' gismek li jirrispondi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid iċ-ċans li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulozi qabel ma tibda Tuyory. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tuyory, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdwu it-trattament b'Tuyory. Ċerti tipi ta' vaċċini m'għandhomx jingħataw waqt li tkun qed tirċievi Tuyory.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk intix tista' tibqa' tiegħu Tuyory.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Tuyory.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

It-tabib tiegħek se jagħmel test tad-demem qabel ma tirċievi Tuyory, biex jiddetermina jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' pjastrini jew enzimi tal-fwied għoljin.

Tfal u adolexxenti

Il-pinna mimlija għal-lest Tuyory mhijiex rakkomandata għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena. Tuyory m'għandux jingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi** (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk għadux jistgħu jingħataw Tuyory.

Mediċini oħra u Tuyory

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra (jew it-tifel/tifla tiegħek, jekk huma l-pazjent). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta.

Tuyory jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini, u d-doża ta' dawn jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wieħed minn dawn is-sustanzi attivi, għid lit-tabib tiegħek:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (e.ż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulzjonijiet
- 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, Tuyory mhux rakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA, jew GCA.

Tqala, treddiġh u fertilità

Tuyory m'għandux jintuża fit-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddiġh jekk se tingħata Tuyory, u kellek lit-tabib tiegħek. Halli spazju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tuyory jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tuyory fih il-polisorbat

Din il-medicina fiha 0.27 mg ta' polisorbat 80 (E 433) f'kull pinna mimlija għal-lest ta' 162 mg/0.9 mL li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom kwalunkwe allergija magħrufa.

3. Kif tuża Tuyory

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk m'intix ċert.

It-trattament se jiġi preskritt u jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Id-doża rakkomandata

Id-doża għal RA jew GCA għall-adulti hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa waħda mimlija minn qabel) mogħtija darba fil-gimgha.

Użu f'adolexxenti b'sJIA (minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), darba kull gimmagħtejn
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), darba kull gimgha.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

Użu f'adolexxenti b'pJIA (minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tuyory tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), **darba kull 3 gimghat**.
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda), **darba kull gimmagħtejn**.

Il-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex tintuża biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

Tuyory jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-gilda (*b'mod subkutanju*). Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jinnettaw Tuyory. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tista' tinjetta Tuyory inti stess. F'dan il-każ se tirċievi taħriġ dwar kif tinjetta Tuyory inti stess. Il-ġenituri u dawk li jieħdu ħsiebhom se jingħataw taħriġ dwar kif jinnettaw Tuyory għal pazjenti li ma jistgħux jinnettaw lilhom infushom, bħat-tfal.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa fl-isfar, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Wara li tneħhi l-għatu, l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien **3 minuti** (ara sezzjoni 5 tal-fuljett ta' tagħrif)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lill-pazjent adolexxent li tiehu ħsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-għoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuża aktar Tuyory milli suppost

Peress li Tuyory jingħata f'pinna mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti żzejjed. Madankollu jekk inti inkwetat(a), kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew adolexxent b'sJIA jaqbeż jew jinsa doża

Huwa importanti hafna li tuża Tuyory eżattament kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk tinsa tieħu d-doża ta' kull ġimgħa tiegħek fi żmien 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tieħu d-doża ta' kull ġimagħtejn tiegħek fi żmien 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin regolari skedat tiegħek.
- Jekk taqbeż id-doża tiegħek ta' kull ġimgħa jew darba kull ġimagħtejn b'aktar minn 7 ijiem, jew m'intix ċert meta għandek tinjetta Tuyory, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk adolexxent b'pJIA jaqbeż jew jinsa doża

Huwa importanti hafna li tuża Tuyory eżattament kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u aġti d-doża li jmiss fil-ħin skedat regolari.
- Jekk tinsew tieħu doża għal aktar minn 7 ijiem, jew m'intix ċert meta għandek tinjetta Tuyory, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

Jekk tieqaf tuża Tuyory

M'għandekx tieqaf tuża Tuyory mingħajr ma tiddiskuti mal-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Effetti sekondarja jistgħu jseħħu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tuyory.

Effetti sekondarji serji possibbli

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Dawn huma komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tieħu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, horriqija, nefha tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wieċ

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġh fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied:

Dawn huma rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- għeja
- uġiġh addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Lista ta' effetti sekondarji possibbli oħra

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

Effetti sekundarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġgħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demmm (*kolesterol*)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Effetti sekundarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexkix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, žieda fil-piż
- sogħla, qtuġħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtopenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (žieda fit-transaminases)
- žieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekundarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

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

Effetti sekundarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergiċi fatali (anafilassi)
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekundarji rari hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10000

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

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal daww fl-adulti. Xi effetti sekundarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieher u griżmejn infjammati, uġiġħ ta' ras, dardir (nawsja) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rapportar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Tuyory

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmilhiex fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

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

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa fl-isfar, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Il-pinna m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien **3 minuti**, biex tipprevjeni li l-medicina tinxef u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-pinna mimlija għal-lest kontra l-ġilda, l-indikatur blu ma jiċċaqlaqx, trid tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur rezistenti għat-titqib. **Tippruvax terġa' tuża** l-pinna mimlija għal-lest. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-ghajnuna.

Tarmi l-ebda medicina ma' l-ilma mormi jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmi medicini li m'għadx għandek b'żonn. Dawn il-miżuri jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tuyory

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- L-ingredjenti l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, L-valine, L-methionine, polysorbate 80 (E 433) u ilma għall-injezzjonijiet. (ara sezzjoni 2 'Tuyory fih polysorbate')

Kif jidher Tuyory u l-kontenut tal-pakkett

Tuyory huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa kemxejn fl-isfar.

Tuyory jiġi fornut bhala pinna mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha 162 mg ta' soluzzjoni ta' tocilizumab għall-injezzjoni.

Kull pakkett fih 4 pinen mimlija għal-lest b'pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu jitpoġġew fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
L-Ingerija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott u l-aħhar materjali edukattivi approvati għall-pazjenti huma disponibbli wkoll billi tiskennja l-kodiċi QR inkluż hawn taht jew fuq il-kartuna ta' barra b'ismartphone. L-istess informazzjoni hija disponibbli wkoll fuq il-URL li ġej:
www.tuyoryinfo.com

Kodiċi QR li għandu jiġi inkluż

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

X'għandek tkun taf biex tuża l-pinna mimlija għal-lest Tuyory tiegħek b'mod sigur.

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet għall-Użu li jiġu mal-pinna mimlija għal-lest Tuyory tiegħek qabel ma tibda tużaha u kull darba li tirċievi rikarika ta' riċetta. Qabel ma tuża l-pinna mimlija għal-lest Tuyory għall-ewwel darba, kun żgur li l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jurik il-mod it-tajjeb kif tużaha.

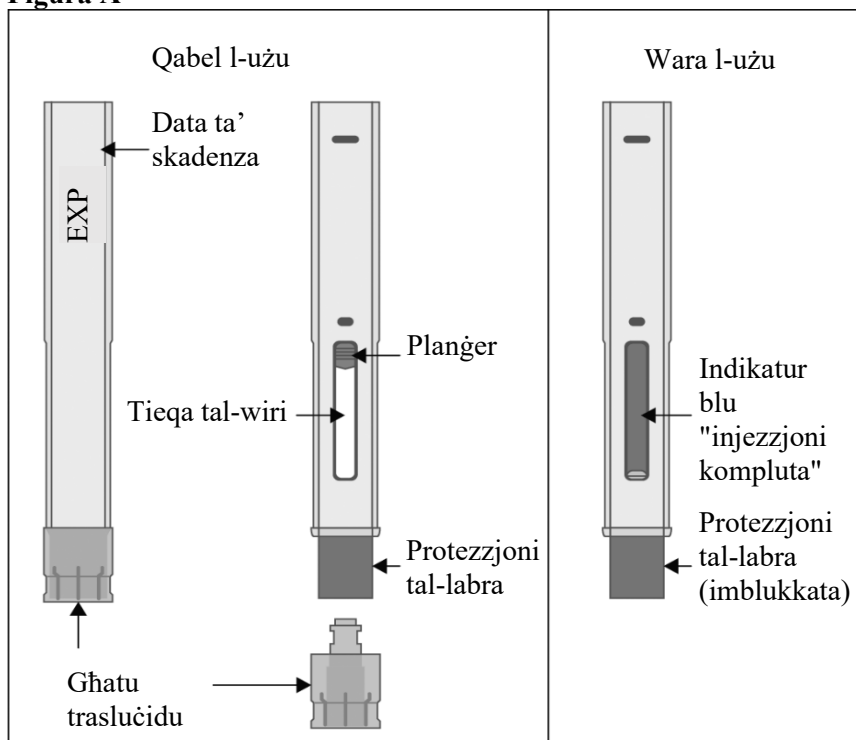
Importanti: Żomm il-pinen mimlija għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u zommmhom fil-frigg f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. **Tagħmilhomx** fil-friza.

Dejjem zomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tiproteġiha mill-ilma, mill-umdità, mit-trab, mis-sħana. Qatt m'għandek tesponi l-pinna mimlija għal-lest għal temperatura estrema jew għad-dawl tax-xemx dirett.

- **Tnehhix il-kappa tal-pinna mimlija għal-lest sakemm tkun lest biex tinjetta Tuyory.**
- **Tippruvax iżżarma l-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.**
- **Terġax tuża l-istess pinna mimlija għal-lest.**
- **Tużax il-pinna mimlija għal-lest minn ġol-hwejjeġ.**
- **Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk għandek xi dubju dwar it-thaddim xieraq tagħha.**
- **Thallix il-pinna mimlija għal-lest waħedha.**
- **Żommha fejn ma tintlaħaqx mit-tfal.**
- **Tużax pinna mimlija għal-lest jekk tkun iffriżata. Armi jekk il-prodott kien iffriżat.**

Partijiet tal-pinna mimlija għal-lest Tuyory tiegħek (Ara Figura A).

Figura A

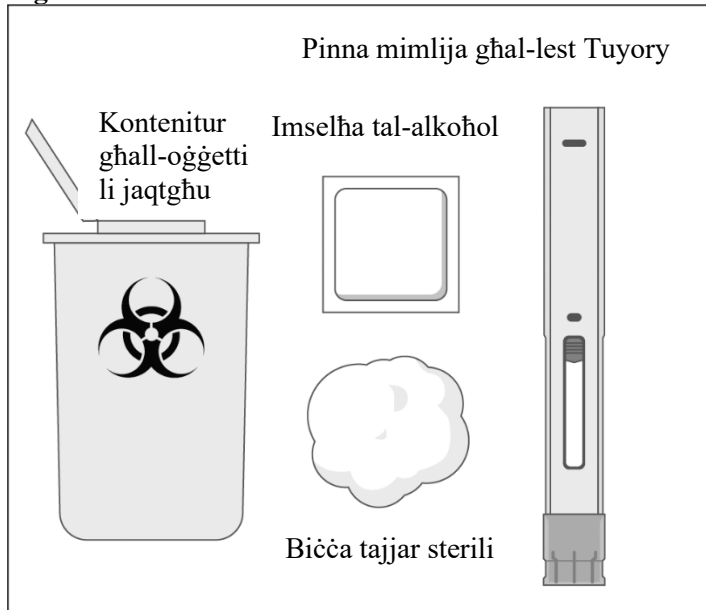


Provvisti meħtieġa għal injezzjoni bl-użu tal-pinna mimlija għal-lest Tuyory tiegħek (Ara Figura B)

- Pinna 1 mimlija għal-lest Tuyory
- Imselha bl-Alkohol waħda
- Biċċa tajjar jew garża sterili
- Kontenitur li ma jittaqqabx jew kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu għar-rimi sikur tal-għatu tal-

pinna mimlija għal-lest u tal-pinna mimlija għal-lest użata (ara **Pass 4 “Armi l-pinna mimlija għal-lest”**)

Figura B

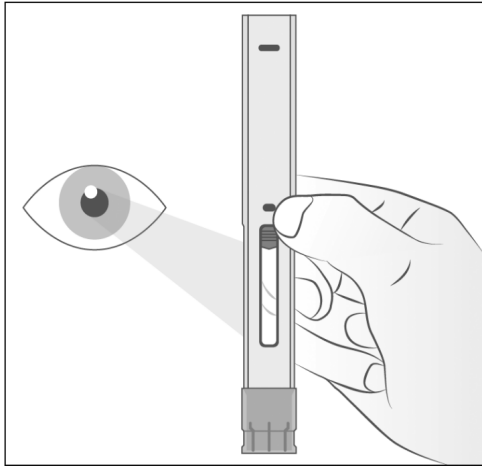


Pass 1. Thejjija għal injezzjoni ta' Tuyorj

Sib spazju komdu b'wiċċ nadif u ċatt fejn taħdem. Ohroġ il-kaxxa li fiha l-pinna mimlija għal-lest mill-frigġ.

- Jekk se tiftaħ il-kaxxa għall-ewwel darba, iċċekkja biex tiżgura li tkun issigillata tajjeb. **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk il-kaxxa tidher li diġà nfethet.
- Iċċekkja li l-kaxxa tal-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex ħsara. **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest Tuyorj jekk il-kaxxa tidher bil-ħsara.
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kaxxa tal-pinna mimlija għal-lest. Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet għax tista' ma tkunx sikura għall-użu.
- Iftaħ il-kaxxa u neħhi pinna mimlija għal-lest Tuyorj li tintuża darba minnha.
- Poġġi kwalunkwe pinen mimlija għal-lest li jifdal fil-kaxxa lura fil-frigġ.
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-pinna mimlija għal-lest Tuyorj (Ara Figura A). Tużax** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet għax tista' ma tkunx sikura għall-użu. Jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet, armi l-pinna mimlija għal-lest b'mod sikur f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u uża waħda ġdida.
- **Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest biex tiżgura li m'għandhiex ħsara.** Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk tidher li għandha l-ħsara jew jekk bi żball waqqajt il-pinna mimlija għal-lest.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk il-kappa tkun nieqsa jew ma tkunx imwahnha sewwa.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ nadif u ċatt u halli l-pinna mimlija għal-lest tishon għal 45 minuta biex tkun tista' tilhaq it-temperatura tal-kamra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tilhaqx it-temperatura tal-kamra, jista' jkun li l-injezzjoni tiegħek tinħass skomda u tista' tiehu aktar żmien biex tinjetta.
- **M'għandekx** tghaġġel il-proċess biex issaħħan bl-ebda mod, pereżempju billi tuża microwave jew billi tpoġġi l-pinna mimlija għal-lest fl-ilma sħun.
- **Thallix** il-pinna mimlija għal-lest tishon f'dawl tax-xemx dirett.
- **Tneħħix il-kappa waqt li qed thalli l-pinna Tuyorj mimlija għal-lest tiegħek tilhaq it-temperatura tal-kamra.**
- Żomm il-pinna Tuyorj mimlija għal-lest tiegħek bil-kappa thares 'l isfel. (Ara Figura C)

Figura C



- Hares fiż-żona ċara tat-tieqa tal-Wiri. Iċċekkja l-likwidu fil-pinna mimlija għal-lest ta' Tuyory. (Ara Figura C). Għandu jkun ċar u bla kulur sa isfar ċar. **Tinjettax** Tuyory jekk il-likwidu jkun imċajpar, ikollu t-tikla, jew ikollu ċ-ċapep jew frak fih għax jista' ma jkunx sigur li jintuża. Armi l-pinna mimlija għal-lest b'mod sikur f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u uża waħda ġdida.
- Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma.

Pass 2. Aghżel u Pprepara Sit għall-Injezzjoni

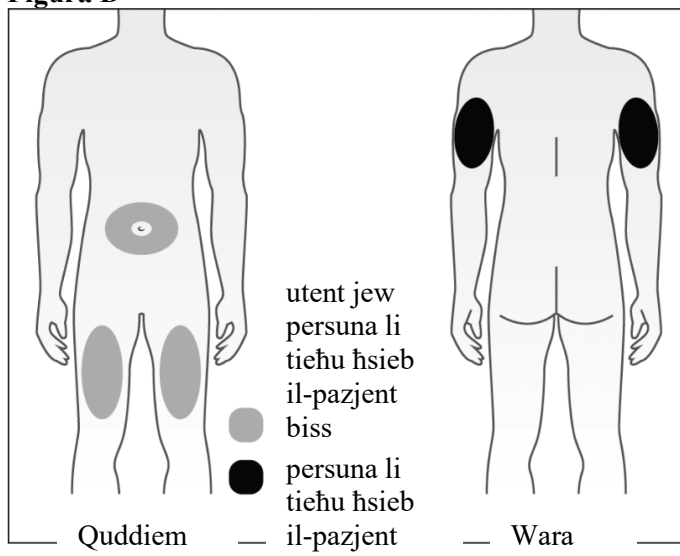
Aghżel Sit għall-Injezzjoni

- Is-siti rakkomandati għall-injezzjoni huma l-parti ta' quddiem tal-koxxa jew tal-addome tiegħek, minbarra ż-żona ta' 2 pulzieri (5 ċentimetri) madwar iż-żokkra tiegħek (Ara Figura D).
- Jekk l-injezzjoni se tingħatalek minn persuna li tiegħu hsiebek, tista' tintuża ukoll il-parti ta' fuq ta' dirgħajk. Tippruvax tuża l-parti ta' fuq tad-driegħ waħdek (Ara Figura D).

Biddel is-Sit tal-Injezzjoni

- Aghżel sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni ġdida mill-inqas pulzier (2.5 cm) bogħod miż-żona li injettajt fiha l-aħħar.
- Tinjettax go għazziet, ċikatriċi, tbenġil, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, hamra, iebsa jew mhux intatta.

Figura D



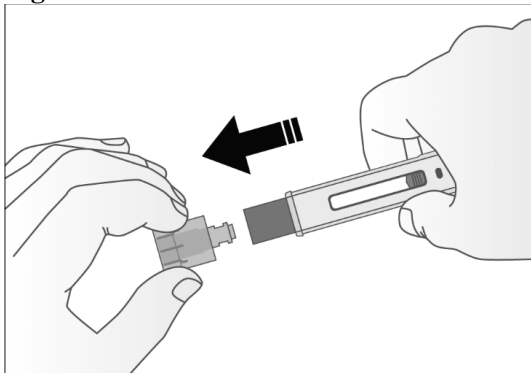
Ipprepara s-Sit tal-Injezzjoni

- Imsah is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkohol permezz ta' moviment ċirkolari u halliha tinxef waħedha biex tnaqqas iċ-ċans li taqbdex infezzjoni. **Terġax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Trewwahx u tonfohx** fuq iż-żona nadifa.

Pass 3. Injetta Tuyory

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' Tuyory sewwa b'id waħda. Iġbed sew il-kappa b'idek l-oħra (**Ara Figura E**).
- **Iddawwarx** l-għatu. Iġbed l-għatu 'l barra minn fuq il-pinna mimlija għal-lest.
- Jekk ma tistax tneħhi l-għatu għandek titlob lil min qed jieħu hsiebek għall-għajnuna jew tikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Figura E



Importanti: Tmissx ilquddiem tal-labra li jinsab fit-tarf tal-pinna mimlija għal-lest (hawnhekk toħroġ il-labra (Ara Figura A).

Terġax tpogġi l-għatu fuq il-pinna mimlija għal-lest jew tmiss il-labra b'subgħajk, jew thalli l-labra tmiss xi haġa.

- Armi l-għatu f'kontenitur tal-oġġetti li jaqtgħu.
- Wara li tneħhi l-għatu, il-pinna mimlija għal-lest tkun lesta għall-użu. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħha l-għatu, il-pinna mimlija għal-lest għandha tintrema fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u għandha tintuża pinna mimlija għal-lest ġdida.
- Qatt terġa' twaħhal il-kappa wara li tneħhiha.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod komdu f'id waħda mill-parti ta' fuq, sabiex tkun tista' tara iż-żona tat-Tieqa tal-pinna mimlija għal-lest.
- Uża idek l-oħra biex b'mod ġentili toqros iż-żona tal-ġilda li tkun naddaft, biex tipprepara sit għall-injezzjoni sod (**Ara Figura F**). Il-pinna mimlija għal-lest teħtieġ sit għall-injezzjoni sod biex tiġi attivata sewwa.

Figura F

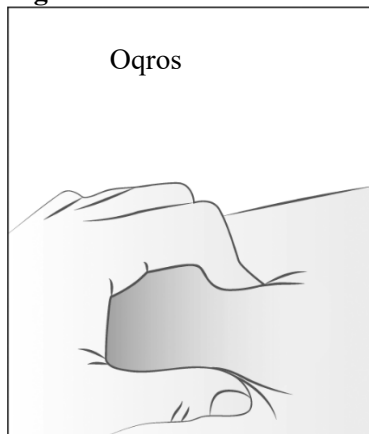
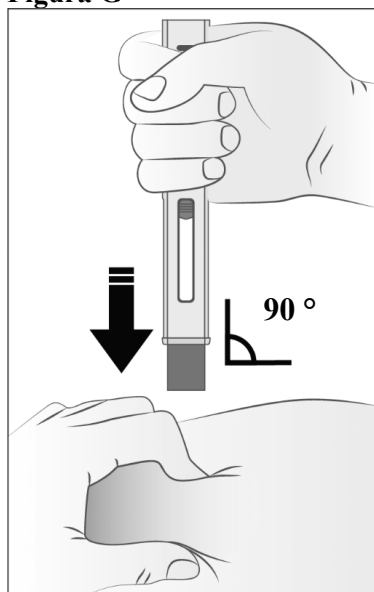
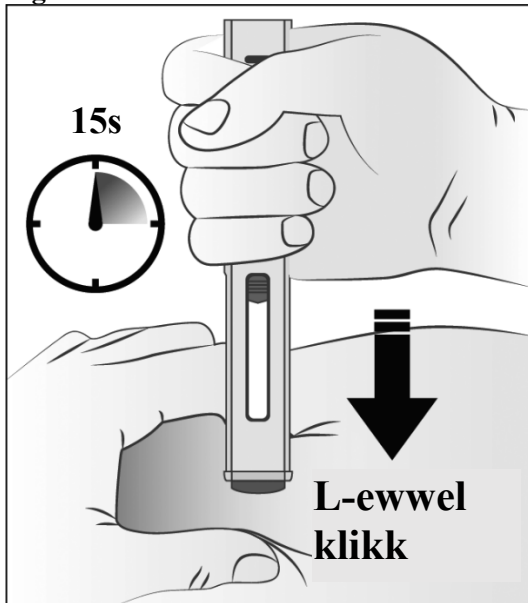


Figura G



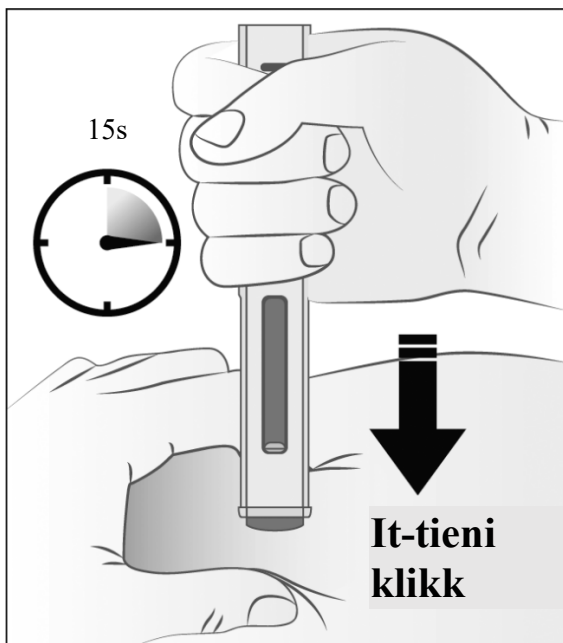
- Li toqros il-ġilda huwa importanti biex tkun ċert li tinjetta taħt il-ġilda (f'tessut xaħmi) iżda mhux aktar fil-fond (f'muskolu). Injezzjoni f'muskolu tista' tikkawża li l-injezzjoni tinħass skomda.
- Poġġi l-labra tal-pinna mimlija għal-lest kontra l-ġilda maqrusa tiegħek f'angolu ta' 90 grad. (**Ara Figura G**)
- Huwa importanti li tuża l-angolu korrett biex tkun żgur li l-medicina titwassal taħt il-ġilda (fit-tessut xaħmi), inkella l-injezzjoni tista' tkun ta' wġiġh u l-medicina tista' ma taħdimx.
- Aghfas u żomm sewwa t-tarka tal-labra f'angolu ta' 90° kontra l-ġilda maqrusa biex tibda l-injezzjoni. L-ewwel "klikk" jindika l-bidu tal-injezzjoni. (**Ara Figura H**)

Figura H



- Kompli oqros il-ġilda waqt li żżomm il-pinna mimlija għal-lest f'postha.
- **Iċċaqlaqx, tmejjilx, jew iddawwarx** il-pinna mimlija għal-lest waqt l-injezzjoni.
- **M'għandekx** tibdel l-angolu tal-injezzjoni ladarba l-labra tkun iddaħħlet fil-ġilda. Jekk tibdel l-angolu, il-labra tista' titgħawweġ jew tinkiser. Labra mgħawġa jew miksura tista' tibqa' mwahħla fil-ġisem jew tibqa' kompletament taħt il-ġilda.
- Kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest f'postha b'mod sod kontra l-ġilda sakemm isir it-tieni "klikk" u l-indikatur blu jieqaf jiċċaqlaq u jimla kompletament it-tieqa tal-wiri. (**Ara Figura I**)
- L-injezzjoni tista' tieħu sa **15 sekondi**.

Figura I

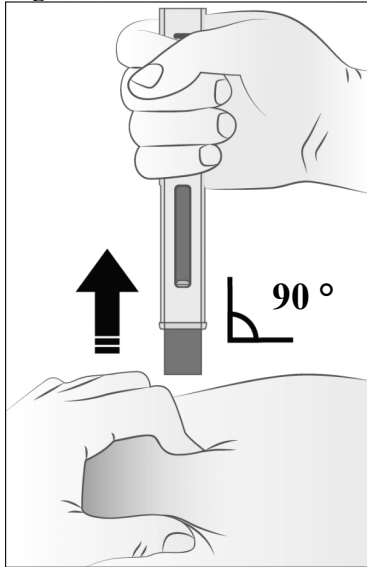


- Iċċekkja t-tieqa tal-wiri li hija mimlija bl-indikatur blu qabel ma tneħhi l-pinna minn fuq il-ġilda.
- Nehhi l-pinna mimlija għal-lest mill-ġilda f'angolu ta' 90°. Tmejjelx il-pinna mimlija għal-lest waqt it-tneħhija.

L-injezzjoni issa hija lesta. Il-labra tibqa' moħbija mit-tarka tal-labra li ttiprovdi protezzjoni kontra ferita/korożjoni b'labra. (Ara Figura J)

- Jekk iż-Żona tat-tieqa ma timtelax bl-indikatur blu allura:
 - Il-protezzjoni tal-labra tista' ma tkunx issakkret. Tmissx il-protezzjoni tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest, għax tista' titnigges bil-labra. Jekk il-labra mhix mgħottija, b'attenzjoni poġġi l-pinna mimlija għal-lest fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu biex tevita kwalunkwe korriment bil-labra.
 - Jista' jkun li ma rċevejtx id-doża shiha ta' Tuyory tiegħek. Tippruvax terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest. Terġax tirrepeti l-proċedura b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna.

Figura J



Wara l-Injezzjoni

- Jista' jkun hemm ftit demm fis-sit tal-injezzjoni. Tista' tagħfas biċċa tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni.
- **M'għandekx** toġħrok is-sit tal-injezzjoni.
- Jekk meħtieġ, tista' tgħatti s-sit tal-injezzjoni b'faxxa żgħira.
- Ikteb id-data, il-hin u l-parti speċifika tal-ġisem tiegħek fejn int injettajt lilek innifsek. Jista' jkun utli ukoll li tikteb xi mistoqsijiet jew tħassib dwar l-injezzjoni biex tkun tista' tistaqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

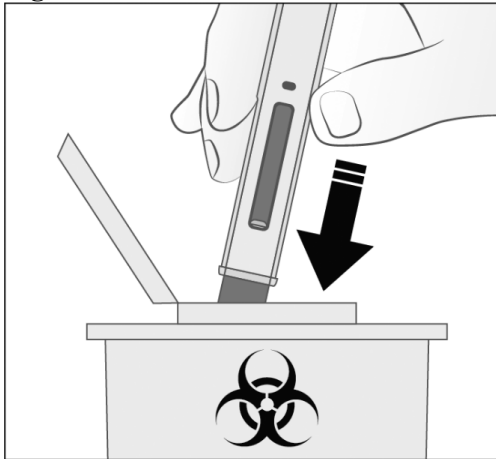
Pass 4. Armi l-pinna mimlija għal-lest

- Il-pinna mimlija għal-lest Tuyory m'għandhiex terġa' tintuża.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest użata fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu tiegħek (ara "**Kif narmi pinen mimlija għal-lest użati?**")
- **Terġax** tgħatti l-pinna mimlija għal-lest bl-għatu.
- **Jekk l-injezzjoni tiegħek tingħata minn persuna oħra, din il-persuna trid toqgħod attenta wkoll meta toħroġ il-pinna mimlija għal-lest u meta tarmiha biex tevita li bi żball titnigges bil-labra u tghaddi xi infezzjoni.**

Kif narmi pinen mimlija għal-lest użati?

- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest u l-għatu Tuyory użati tiegħek f'kontenitur għar-rimi tal-affarijiet li jaqtgħu minnufih wara l-użu (Ara Figura K).
- **Tarmihx (tarmix) il-pinna mimlija għal-lest u l-għatu fiż-żibel tad-dar tiegħek u tirriċiklahomx.**

Figure K



- Armi l-kontenitur mimli kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-ispizjar tiegħek.
- Dejjem żomm il-kontenitur li ma jittaqqabx fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**Żomm il-pinna mimlija għal-lest Tuyory u l-kontenitur tar-rimi fejn ma jintlahaqx mit-tfal.
Irreġistra l-injezzjoni tiegħek**

- Ikteb id-data, il-hin u l-parti speċifika tal-ġisem tiegħek fejn int injettajt lilek innifsek. Jista' jkun utli ukoll li tikteb xi mistoqsijiet jew thassib dwar l-injezzjoni biex tkun tista' tistaqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet jew thassib dwar il-pinna mimlija għal-lest Tuyory tiegħek, kellek lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek li hu familjari mat-Tuyory.