

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 20 mg/mL, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg tocilizumab*.

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

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 80 mg fih 0.96 mg ta' sodium u 0.8 mg (0.2 mg/mL) ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 200 mg fih 2.4 mg ta' sodium u 2 mg (0.2 mg/mL) ta' polysorbate 80.

Kull kunjett ta' 400 mg fih 4.8 mg ta' sodium u 4 mg (0.2 mg/mL) ta' polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara u bla kulur għal isfar ċar b'pH ta' 5.7-6.3 u osmolalità ta' 200-300 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

Tyenne huwa indikat għat-trattament tal-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19) f'adulti li qed jirċievu kortikosteroidi sistemiċi u li jeħtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

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

Tyenne flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fiż-żgħar (pJIA; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f'pazjenti b'età minn sentejn 'il fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX.

F'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, Tyenne jista' jingħata bħala monoterapija.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Požoloġija

Pazjenti b'RA

Il-pożoloġija rrakkomandata hija ta' 8 mg/kg piż tal-ġisem (BW, *body weight*), li tingħata darba kull erba' ġimgħat.

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

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

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

- Anormalitajiet tal-enzimi tal-fwied

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

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

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

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

- Għadd ta' plejtlits baxx

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

Pazjenti bil-COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

Pazjenti b'sJIA

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jinghata fl-istess waqt Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf Tylene sakemm l-ALT/AST jerġgħu lura għan-normal.
> 3 x ULN sa 5 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jinghata fl-istess waqt Waqqaf id-dożaġġ ta' Tylene sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq għal > 1 sa 3 x ULN
> 5x ULN	Waqqaf Tylene. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Tylene f'sJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd assolut ta' newtrofili (ANC) baxx

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

- Ghadd baxx ta' plejtlits

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

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, waqqaf Tyenne sakemm l-ALT/AST jergħu lura għan-normal.
> 3 x ULN sa 5 x ULN	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt Waqqaf id-dożaġġ ta' Tyenne sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq għal > 1 sa 3 x ULN
> 5 x ULN	Waqqaf Tyenne. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Tyenne f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) baxx

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

- Għadd ta' plejtlits baxx

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

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

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS < 30 kg

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

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, effetti mhux mixtieqa). Trattament b'tocilizumab m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-għoti ta' tocilizumab irid jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta

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

Tuberkulożi

Kif irrakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi oħra, pazjenti b'RA, sJIA u pJIA għandhom jiġu ttestjati għal tuberkulożi (TB) li mhux attiva qabel tinbeda terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbeda tocilizumab. Dawk li jippreskrivu huma mfakkra dwar ir-riskju ta' riżultati negattivi foloz ta' testijiet ta' tuberculin tal-ġilda u testijiet tad-demm ta' interferon-gamma tat-TB, speċjalment f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunokompromessi.

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

Riattivazzjoni virali

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

Kumplikazzjonijiet ta' divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensitività 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' sensitività eċċessiva waqt infużjonijiet ta' qabel, anki jekk ikunu rċewew trattament minn qabel bi sterojdi u antistamini. It-trattament adatt għandu jkun disponibbli għall-użu fil-pront f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi waqt trattament b'tocilizumab. Jekk issehħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensitività eċċessiva / relatata mal-infużjoni, l-ghoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf minnufih u tocilizumab għandu jitwaqqaf għal kollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossiċità 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 ġiet osservata meta mediċini potenzjalment epatotossici (eż. MTX) intużaw flimkien ma' tocilizumab. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet ohra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

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

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

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

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

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

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

F'pazjenti b'sJIA u pJIA, 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 tal-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 aterogeniċi, u ż-żidiet fil-kolesterol totali rrispondew għat-trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

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

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

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

Sodium

Dann il-prodott mediċinali fih 0.24 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.012% tal-konsum massimu rakkomandat fid-dieta ta' kuljum għal adult. Tylene madankollu huwa dilwit f'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.45%) (0.9%) jew ta' 4.5 mg/mL ta' sodium chloride għall-infuzjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollata (ara sezzjoni 6.6).

Polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.8 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 80 mg, 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 200 mg u 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 400 mg, li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'allergiji magħrufa.

Pazjenti bil-COVID-19

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

Infezzjonijiet

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

Tossiċità fil-fwied

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

10 x ULN, l-ghoti 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' $< 1 \times 10^9/L$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, l-ghoti ta' tocilizumab 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

Is-sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagi (MAS - *macrophage activation syndrome*) huwa disturb serju ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'sJIA. Fl-istudji kliniċi, tocilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti waqt episodju ta' MAS attiva.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

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

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

Fi studju f'pazjenti b'RA, l-livelli ta' simvastatin (CYP3A4) naqqsu b'57% ġimgħa wara doża waħda ta' tocilizumab, għal-livell simili għal, jew kemmxejn oġġla minn daww 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) għandhom jiġu mmonitorjati peress li d-doži jista' jkollhom bżonn li jiżdiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-half-life ($t_{1/2}$) tal-eleminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jipperpersisti għal hafna ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Pazjenti b'RA

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

Il-perijodu double-blind ikkontrollat kien ta' 6 xhur f'erba' studji (studji I, III, IV u V) u kien sa sentejn fi studju wieħed (studju II). Fl-istudji double-blind u kkontrollati, 774 pazjent irċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX jew DMARDs ohra u 288 pazjent irċevew monoterapija ta' tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul tinkludi l-pazjenti kollha li rċevew tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perijodu double-blind u kkontrollat jew fil-fażi open label ta' estensjoni fl-istudji. Mill-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.

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

Klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster	Divertikulite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenja, Newtropsenja, Ipfibrinogenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja *		Ipertrigliceridimja	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Soghla, Qtugħ ta' nifs		
Disturbi gastrointestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Hsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insufficjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Hakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva		
Investigazzjonijiet		Żieda fit-transaminases tal-fwied, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

* Jinkludu židiet migbura bhala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taht)

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 studji 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 ghal TCZ fl-istudji kliniċi.

Infezzjonijiet

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha rrapportati b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' trattament b'DMARDs kienet ta' 127 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.

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata ta' infezzjonijiet serji b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs kienet ta' 5.3 avvenimenti 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 ma' DMARDs. Fl-istudju tal-monoterapija r-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 (batterici, virali u fungali) kienet ta' 4.7 avvenimenti ghal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji li ġew irrapportati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu tuberkużi attiva, li tista' tiġi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew ekstrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidjażi, *aspargillozi*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Marda tal-Interstizju tal-Pulmun

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

Perforazzjoni Gastrointestinali

Waqt l-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastrointestinali kienet ta' 0.26 avveniment ghal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija b'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 dwar tocilizumab kienu rrapportati primarjament bhala kumplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

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

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (li seħhu 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 kienu jeħtiegu twaqqif tat-trattament, ġew irrapportati f'total ta' 56 minn 4 009 pazjenti (1.4%) ittrattati b'tocilizumab matul l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili 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' $< 1 \times 10^9/L$ għamli hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taħt $0.5 \times 10^9/L$ ġie rrapportat f'0.3% tal-pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rrapportati infezzjonijiet flimkien ma' newtropenija.

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

Plejlits

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

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

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

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

Iż-żieda ta' mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX), ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenzi oghla ta' dawn iż-żidiet. Żidiet ta' ALT/AST ta' $> 5 \times ULN$ ġew osservati f'0.7% tal-pazjenti b' monoterapija ta' tocilizumab u f'1.4% tal-pazjenti b' tocilizumab ma' DMARDs, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqqfilhom it-trattament ta' tocilizumab b' mod permanenti. Waqt il-perijodu kkontrollat u double-blind, l-inċidenza ta' bilirubina indiretta akbar mill-ogħla limitu tan-normal, miġbura bħala parametru ta' rutina tal-laboratorju, hija ta' 6.2% f' pazjenti ttrattati b' 8 mg/kg tocilizumab + DMARD. Total ta' 5.8% tal-pazjenti kellhom esperjenza ta' 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'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' żieda f' ALT/AST baqgħu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Parametri tal-lipidi

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

Matul il-perijodu double-blind u kkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' żieda fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li deher fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur.

Tumuri malinni

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

Reazzjonijiet tal-ġilda

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

Pazjenti bil-COVID-19

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

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

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

Klassi tas-Sistemi u tal- Organi MedDRA	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Ipokalemija
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 irrilevanti min-numru ta' reazzjonijiet

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula għall-medicina

Infezzjonijiet

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

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

Anormalitajiet tal-Laboratorju

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

Pazjenti b'sJIA u pJIA

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

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

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

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

1. Avvenimenti ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni f'pazjenti b'pJIA inkludew iżda ma kinux limitati għal, ugħigh ta' ras, tqalligh u pressjoni baxxa

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

Pazjenti b'pJIA

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

aktar ta' spiss fil-popolazzjoni b'pJIA. Avvenimenti ta' żieda fil-kolesterol kienu rrapportati b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni b'pJIA milli fil-popolazzjoni adulta b'RA.

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

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

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

Newtrofili

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

Plejlits

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

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

Pazjenti b'sJIA

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

B'mod ġenerali, l-ADRs f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA, ara sezzjoni 4.8. Il-frekwenza tal-ADRs f'pazjenti b'sJIA tista' tinstab f'Tabella 3. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, pazjenti b'sJIA kellhom esperjenza ta' frekwenza oghla ta' nażofaringite, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, 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-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha fil-grupp ta' tocilizumab ġol-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-faži ta' estensjoni open label (Parti II), ir-rata globali ta' infezzjonijiet baqgħet simili bi 306.6 għal kull 100 sena ta' pazjent.

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

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

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

Fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 16% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 5.4% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom avveniment fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-grupp ta' tocilizumab, l-avvenimenti inkludew, iżda ma kinux limitati għal raxx, urtikarja, dijarea, skumdità epigastrika, 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 jeħtieġu waqfien tat-trattament, kienu irrappurtati f'wiehed minn 112-il pazjent (< 1%) ittrattati b'tocilizumab waqt il-faži kkontrollata u sa u inkluz l-istudju kliniku open label.

Newtrofili

Waq t sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ seħħ f'7% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab, u ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-grupp tal-placebo.

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

Plejtlits

Waq t sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo u 1% fil-grupp ta' tocilizumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal $\leq 100 \times 10^3/\mu L$.

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

Żidiet fit-transaminase tal-fwied

Waq t sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f'5% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab, u f'0% fil-grupp ta' placebo.

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

Immunoglobulina G

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

Parametri tal-lipidi

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

Pazjenti b'CRS

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

Immunogeniċità

Waqg it-trattament b'tocilizumab jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra tocilizumab. Tista' tiġi osservata l-korrelazzjoni tal-iżvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew mal-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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi IL-6, kemm dawk li huma solubbli kif ukoll dawk li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mL-6R). Instab li tocilizumab jimpedixxi s-sinjalar

permezz ta' sIL-6R u mIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wiehed magħmul minn hafna tipi ta' ċelluli fosthom iċ-ċelluli T u B, monoċiti u fibroblasti. IL-6 huwa involut f'diversi proċessi fiżjoloġiċi bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, stimolazzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, stimolazzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied f'fażi akuta u stimolazzjoni ta' emopojesi. IL-6 ġie implikat fil-patoġenesi tal-mard fosthom mard infjammatorju, osteoporożi u neoplażja.

Effetti farmakodinamiċi

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

F'individwi f'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'doži minn 2 sa 28 mg/kg, l-ghadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell 3 ijiem sa 5 tjiem wara l-ghoti. Minn hemm 'il quddiem, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja baży b'mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'artrite reumatojde wrew tendenza simili ta' għadd assolut ta' newtrofili wara l-ghoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti bil-COVID-19 b'doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg mogħtija ġol-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 jtaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA ġiet evalwata f'ħames studji randomised, double-blind u multiċentriċi. Fi studji I-V idahħlu pazjenti ≥ 18 -il sena b'RA attiva ddijanjustikata skont il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR) u li bħala linja baży kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

Fi Studju I, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimghat bħala monoterapija. Fi Studji II, III u V, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimghat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fi Studju IV, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimghat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wiehed mill-ħames studji kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'gimgha 24.

Studju I evalwa 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%) ta' pazjenti qatt ma ħadu MTX. Doży ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab ingħataw kull erba' ġimghat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX darba fil-ġimgha (doży miżjudja minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgha fuq perijodu ta' tmien ġimghat).

Studju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'gimgha 24, f'gimgha 52 u f'gimgha 104, ivvaluta 1 196 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb għal MTX. Doży ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat bħala terapija blinded għal 52 ġimgha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha). Wara ġimgha 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'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' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

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

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

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

Rispons kliniku

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

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

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, gie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: l-għadd tal-ġogi muġuġhin u minfuġhin; il-valutazzjoni globali mill-pazjenti u t-tobba; il-punteggi tal-indiċi ta' diżabilità; il-valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo ma' MTX jew DMARDs ohra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-istudji I – V kellhom medja tal-Puntegg 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 remissjoni klinika ta' DAS28 (DAS28 < 2.6) kienet oghla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċevew tocilizumab (28–34%) meta mqabbel ma' 1–12% tal-pazjenti ta' kontroll f'ġimgħa 24. Fi studju II, 65% tal-pazjenti laħqu DAS28 < 2.6 f'ġimgħa 104 meta mqabbel ma' 48% f'ġimgħa 52 u 33 % tal-pazjenti f'ġimgħa 24.

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

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

	Studju I AMBITION		Studju II LITHE		Studju III OPTION		Studju IV TOWARD		Studju V RADIATE	
Ġimgħa	TCZ 8 mg /kg	MTX	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N=28 6	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-rewmatizmu li timmodifika l-marda
 ** - $p < 0.01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD
 *** - $p < 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Rispons Kliniku Maġġuri

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

Rispons radjografiku

Fi Studju II, f'pazjenti li ma rrispondewx tajjeb għal MTX, l-inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġog giet stmata b'mod radjografiku u espressa bħala bidla fil-punteġġ Sharp immodifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' tagħwir u l-punteġġ ta' djuq fl-ispazju tal-ġog. L-inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġog intweriet permezz ta' progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li rċevew tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 5).

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

Tabella 5: Bidliet medji radjografiċi fuq medda ta' 52 ġimgha fi Studju 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' tagħwir	0.71	0.17*
Punteġġ JSN	0.42	0.12**

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

Wara sena ta' trattament b'tocilizumab flimkien ma' MTX, 85% tal-pazjenti (n=348) ma kellhom l-ebda progressjoni fil-hsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' żero jew inqas fil-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67% tal-pazjenti ttrattati bi placebo flimkien ma' MTX (n=290) ($p < 0.001$). 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 ta' Studju II, it-titjib fil-funzjoni fizika inżamm għal sa sentejn. F'Ġimgha 52, il-bidla medja f'HAQ-DI kienet ta' -0.58 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX meta mqabbel ma' -0.39 fil-grupp ta' placebo + MTX. Il-bidla medja f'HAQ-DI inżammet f'Ġimgha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

Studju VI (WA19924), studju double-blind ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, evalwa 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċewew infużjoni ġol-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 taht il-ġilda ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo ġol-vini q4w. Deher effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab fuq adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 6).

Tabella 6: Rizultati ta' effikaċja għall-istudju VI (WA19924)

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

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

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

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

tocilizumab u hames (3.1%) pazjenti fil-grupp ta' adalimumab kellhom esperjenza ta' zidiet fil-livell ta' ALT ta' CTC ta' grad 2 jew ogħla. Iż-żieda medja fil-livell ta' LDL mil-linja bażi kienet ta' 0.64 mmol/L (25 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u ta' 0.19 mmol/L (7 mg/dL) għall-pazjenti fil-grupp ta' adalimumab. Is-sigurtà osservata fil-grupp ta' tocilizumab kienet konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tocilizumab u ma kienu osservati l-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1).

Qatt ma ħadu MTX qabel, RA bikrija

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

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għal studju VII (WA19926) dwar pazjenti b'RA bikrija li qatt ma hadu 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 ta’ DAS28						
	Ġimgha 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
	Punti Finali Sekondarji Ewlenin					
Remissjoni ta’ DAS 28						
	Ġimgha 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR						
	Ġimgha 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
		ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
		ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
	Ġimgha 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
		ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
		ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (bidla medja 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					
	Ġimgha 24: Remissjoni ta’ Boolean ACR/EULAR, n (%)		47 (18.4)‡	38 (14.2)	43 (16.7)‡	25 (10.0)
	Indiċi ta’ Remissjoni ta’ ACR/EULAR, n (%)		73 (28.5)‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
	Ġimgha 52: Remissjoni ta’ Boolean ACR/EULAR, n (%)		59 (25.7)‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
	Indiċi ta’ Remissjoni ta’ ACR/EULAR, n (%)		83 (36.1)‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - Punteġġ Sharp Totali modifikat

JSN - Djuq fl-ispazju tal-gog

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

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

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

RECOVERY kien studju kbir, randomised, ikkontrollat, open-label u bi pjattaforma ta' aktar minn ċentru wiehed li twettaq fir-Renju Unit biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'pazjenti adulti li ddahhlu l-isptar b'COVID-19 severa. Il-pazjenti eliġibbli kollha rċevew kura tas-soltu u għaddew minn randomisation (prinċipali) inizjali. Il-pazjenti eliġibbli għall-istudju kellhom infezzjoni bis-SARS-CoV-2 klinikament issuspettata jew ikkonfermata mil-laboratorju u ma kellhom l-ebda kontraindikazzjoni medika għal xi wiehed mit-trattamenti. Il-pazjenti b'evidenza klinika ta' COVID-19 progressiva (iddefinita bħala saturazzjoni tal-ossigenu ta' $< 92\%$ fuq arja ambjentali jew li kienu qed jirċievu terapija bl-ossigenu, u CRP ta' ≥ 75 mg/L) ikkwalikaw għat-tieni randomisation biex jirċievu tocilizumab għol-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 4 116-il pazjent li kienu randomised b'2 022 pazjent fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u 2 094 pazjent fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni ITT kienu bbilanċjati tajjeb tul il-gruppi kollha ta' trattament. L-età medja tal-parteeipanti 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 sistemiċi (iddefiniti bħala pazjenti li bdew trattament b'kortikosteroidi sistemiċi qabel jew fi żmien ir-randomisation). L-aktar komorbiditajiet komuni kienu dijabete (28.4%), mard tal-qalb (22.6%) u mard kroniku tal-pulmun (23.3%).

Ir-riżultat primarju kien iż-żmien sa mewt sal-Jum 28. Il-proporzjon ta' periklu li jqabbel il-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu mal-grupp ta' kura tas-soltu waħedha kien ta' 0.85 (CI ta' 95%: 0.76 sa 0.94), riżultat statistikament sinifikanti ($p=0.0028$). Il-probabbiltajiet ta' mewt sal-Jum 28 kienu stmati bħala 30.7% u 34.9% fil-gruppi ta' tocilizumab u ta' kura tas-soltu, rispettivament. Id-differenza fir-riskju kienet stmata bħala -4.1% (CI ta' 95%: -7.0% sa -1.3%), konsistenti mal-analiżi primarja. Il-proporzjon ta' periklu fost is-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemiċi 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 sistemiċi 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 jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika jew li mietu sal-Jum 28 kien ta' 35% (619/1 754) fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u ta' 42% (754/1 800) fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha (proporzjon ta' riskju [CI ta' 95%] = 0.84, [0.77 sa 0.92] $p < 0.0001$).

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA

Effikaċja klinika

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

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

Rispons kliniku

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 30% fis-sett ewlieni JIA ACR (rispons JIA ACR30) f'ġimgħa 12 u nuqqas ta' deni (l-ebda rrekordjar ta' temperatura ta' $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ fis-7 tijiem 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 muriġa f'Tabella 8.

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

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

¹ $p < 0.0001$, tocilizumab kontra placebo

Effetti sistemici

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

Il-bidla medja agġustata fil-VAS tal-uġiġħ 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 ACR70 kienu permessi tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi. Sbatax-il pazjent (24%) ittrattati b'tocilizumab kontra pazjent wieħed (3%) fuq il-plaċebo setgħu jnaqqsu d-doża tagħhom ta' kortikosteroidi b'tal-inqas 20% mingħajr ma kellhom esperjenza ta' rkadar JIA ACR30

sussegwenti jew l-okkorrenza ta' sintomi sistemici sa ġimgħa 12 ($p = 0.028$). It-tnaqqis fil-kortikosteroidi kompli, b'44 pazjent iwaqqfu għal kollox 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

Hamsin minn ħamsa u sebghin (67%) pazjent ittrattati b'tocilizumab kellhom emoglobina $< \text{LLN}$ fil-linja bażi. Erbgħin (80%) minn dawn il-pazjenti kellhom żieda 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 $< \text{LLN}$ fil-linja bażi ($p < 0.0001$).

Pazjenti b'pJIA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab kienet evalwata fi studju ta' tliet partijiet WA19977 li inkluda estensjoni open-label fi tfal b'pJIA attiva. Parti I kienet tikkonsisti f'perjodu ta' inizjazzjoni ta' trattament attiv b'tocilizumab ta' 16-il 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 ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 4 dożi. Pazjenti ta' < 30 kg kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab 8 mg/kg jew 10 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 4 dożi. Pazjenti li temmew Parti I tal-istudju u laħqu mill-inqas rispons JIA ACR30 f'ġimgħa 16 meta mqabbel mal-linja bażi kienu eliġibbli biex jidhlu fil-perjodu blinded ta' rtirar (Parti II) tal-istudju. F'Parti II, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu tocilizumab (l-istess doża li 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-istudju sa Ġimgħa 40 jew sakemm il-pazjent issodisfa l-kriterji ta' rkadar JIA ACR30 (imqabbel ma' Ġimgħa 16) u kkwalifika għall-ħruġ biex jirċievi terapija b'tocilizumab (l-istess doża li nġhatat f'Parti I).

Rispons kliniku

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'irkadar JIA ACR30 f'ġimgħa 40 meta mqabbel ma' ġimgħa 16. Tmienja u erbgħin fil-mija (48.1%, 39/81) tal-pazjenti ttrattati bil-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-fażi ta' rtirar (Parti II), il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30,50, u 70 f'Ġimgħa 40 imqabbel mal-linja bażi huma murija f'Tabella 9. F'din l-analiżi statistika, pazjenti li rkadew (u ħargu biex jirċievu TCZ) matul Parti II jew li rtiraw, ġew ikklassifikati bħala li ma rrispondewx. Analizi oħra tar-risponsi JIA ACR, li kkunsidrat *data* osservata f'Ġimgħa 40, irrispettivament mill-istat ta' rkadar uriet li sa Ġimgħa 40, 95.1% tal-pazjenti li rċievew terapija kontinwa b'TCZ laħqu JIA ACR30 jew oġġla.

Tabella 9: Rati ta' rispons JIA ACR f'Gimgha 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 plaċebo

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

Il-bidla medja aġġustata fil-VAS tal-uġiġ wara 40 ġimgha ta' trattament b'tocilizumab kienet ta' 32.4 mm fuq skala ta' 0-100 mm meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 22.3 mm għall-pazjenti fuq plaċebo (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 b'irkadar JIA ACR30 u proporzjon ta' pazjenti b'risponsi JIA ACR30/50/70/90 f'Gimgha 40, skont l-użu bijoloġiku preċedenti (popolazzjoni ITT - parti II tal-istudju)

Użu Bijoloġiku	Plaċebo		TCZ Kollha	
	Iva (N = 23)	Le (N = 58)	Iva (N = 27)	Le (N = 55)
Irkadar JIA ACR30	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Rispons JIA ACR30	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Rispons JIA ACR50	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Rispons JIA ACR70	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Rispons JIA ACR90	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

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

CRS

L-effikaċja ta' tocilizumab għat-trattament ta' CRS ġiet evalwata f'analizi ta' *data* retrospettiva minn studji kliniċi ta' terapiji taċ-ċelluli 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 inkluz fl-analizi. Il-popolazzjoni tal-effikaċja għall-koorti ta' tisagenlecleucel kien jinkludi 28 raġel u 23 mara (total ta' 51 pazjent) ta' età medjana ta' 17-il sena (firxa, 3–68 sena). Iż-żmien medjan mill-bidu ta' CRS sal-ewwel doża ta' tocilizumab kien ta' 3 ijiem (firxa, 0–18-il jum). CRS li għadda ġie ddefinit bħala nuqqas ta' deni u twaqqif ta' vasopressuri għal mill-inqas 24 siegħa. Il-pazjenti kienu tqiesu li rrispondew jekk CRS ikun għadda fi żmien 14-il jum mill-ewwel doża ta' tocilizumab, jekk ma kinux meħtieġa aktar minn 2 dozi ta' tocilizumab, u ma ntużat l-ebda mediċina oħra minbarra tocilizumab u kortikosteroidi għat-trattament. Disgħa u tletin pazjent (76.5%; CI ta' 95%: 62.5%–87.2%) kisbu rispons. F'koorti indipendenti ta' 15-il pazjent (firxa: 9–75 sena) b'CRS indott minn axicabtagene ciloleucel, irrisspondew 53%.

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

COVID-19

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Użu ġol-vini

Pazjenti b'RA

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

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra $\pm$ SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC - *area under curve*) fi stat fiss = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/mL}$, l-inqas konċentrazzjoni ($C_{\min}$ - *trough concentration*) = 15.9 ± 13.1 $\mu\text{g/mL}$ u l-ogħla konċentrazzjoni ($C_{\max}$ - *maximum concentration*) = 182 ± 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 oġġet għal $C_{\min}$ (2.49), li kien mistenni fuq il-bażi tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħq 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 ($\pm$ SD) fi stat fiss tal-AUC, $C_{\min}$ u $C_{\max}$ ta' tocilizumab kienet ta' $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 24.4 ± 17.5 $\mu\text{g/mL}$, u 226 ± 50.3 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament, li huma oġġet mill-valuri medji ta' esponiment għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati hawn 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 kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti bil-COVID-19

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

Distribuzzjoni

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

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

Eliminazzjoni

Wara għoti ġol-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni doppja miċ-ċirkolazzjoni, waħda li ssegwi tnehhija lineari u waħda li ssegwi tnehhija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. F'pazjenti b'RA, it-tnehhija lineari kienet ta' 9.5 mL/siegħa. F'pazjenti adulti bil-COVID-19, it-tnehhija lineari kienet ta' 17.6 mL/siegħa f'pazjenti bil-kategorija 3 tal-iskala ordinali (OS 3 - *ordinal scale category* 3), pazjenti li jehtiegu ossiġnu supplimentari) fil-linja bażi, 22.5 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 4 (pazjenti li jehtiegu ossiġnu bi fluss għoli jew ventilazzjoni mhux invażiva) fil-linja bażi, 29 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 5 (pazjenti li jehtiegu 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 tiġi ddeterminata l-aktar mit-tnehhija lineari.

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

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

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doži ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u C_{min} . Is- 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 sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-maġġoranza tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kellhom funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment tal-kliewi ħafif. L-indeboliment tal-kliewi ħafif (tnehhija ta' kreatinina bbażata fuq Cockcroft-Gault < 80 mL/min u ≥ 50 mL/min) ma ħallix l-effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Indeboliment tal-fwied

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

Età, sess u razza

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

Ir-riżultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni għall-pazjenti bil-COVID-19 ikkonfermaw li l-piż tal-ġisem u s-severità tal-marda t-tnejn huma kovarjabbli li għandhom impatt li jista' jiġi evalwat fuq it-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 ġol-vini kull ġimgħatejn (pazjenti b'piż tal-ġisem ≥ 30 kg), 12 mg/kg ġol-vini kull ġimgħatejn (pazjenti b'piż tal-ġisem < 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull 10 ijiem jew kull ġimgħatejn (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 11: Medja mbassra ± SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ ġol-vini f'sJIA

Parametru PK ta' tocilizumab	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W taht it-30 kg
C _{max} (µg/mL)	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C _{trough} (µg/mL)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
C _{mean} (µg/mL)	119 ± 36.0	123 ± 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 ġol-vini

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

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

Il-half life ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 16-il ġurnata għaž-żewġ kategoriji ta' piż tal-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 ġol-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taht il-ġilda kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg taht 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 ġol-vini f'pJIA

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

*τ = 4 ġimgħat għall-korsijiet ġol-vini

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

Il-half life ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 16-il ġurnata għaž-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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità għax l-antikorpi monoklonali IgG1 mhux meqjusa li għandhom potenzjal karċinogeniku intrinsiku.

Taghrif 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-taghrif ma jimplikax riskju rilevanti għal bidu u progressjoni ta' kanċer taht trattament b'tocilizumab. Barra minn hekk, fi studju dwar it-tossiċità kronika li dam 6 xhur ma ġewx osservati leżjonijiet li jiżdiedu f'xadini tat-tip cynomolgus u fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6.

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 endokrinarja fi studju ta' tossiċità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Ġie osservat li tocilizumab li ngħata 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-embrijufetu. Madankollu, ġiet osservata zieda żgħira fl-abortion/mewt tal-embriju-fetu b'espożizzjoni sistemika għolja (> 100 x l-espożizzjoni umana) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidhrix 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 b'analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossiċità fi ġrieden għadhom żgħar. B'mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment tat-tkabbir skelettrali, fil-funzjoni immuni u l-maturazzjoni sesswali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-arginine
L-histidine
L-lactic acid
Sodium chloride
Polysorbate 80 (E 433)
Hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 524) (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Il-kunjett jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25 °C għal perjodu wiehed sa mhux aktar minn 4 ġimgħat. Il-kunjett irid jinżamm 'il bogħod mid-dawl u għandu jintrema jekk ma jintużax fi żmien il-perjodu ta' 4 ġimgħat.

Prodott mediċinali dilwit

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 48 siegħa f'temperatura ta' sa 30 °C segwita minn 14-il ġurnata f'2-8 °C f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) jew 4.5 mg/mL (0.45%).

Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta għandha 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 2–8 °C u sa 8 sigħat f'30 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

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

Tyenne huwa disponibbli f'kunjett (hġieġ tat-tip I) b'tapp (tal-lastku tal-bromobutyl) li fih 4 mL, 10 mL jew 20 mL ta' konċentrat. Kull pakkett fih kunjett wieħed jew 4 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni qabel l-għoti

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari u bla kulur sa isfar ċar u li prattikament m'għandhomx frak viżibbli.

Pazjenti 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 %) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Tyenne meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Tyenne (0.4 mL/kg) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infużjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' Tyenne meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' Tyenne (**0.4 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infużjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat 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

Taht kondizzjonijiet asettici, igbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux pirogenika ta' 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' Tyenne mehtieg għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Tyenne mehtieg (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevita li tiffurma ragħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taht kundizzjonijiet asettici, igbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux pirogenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew 4.5 mg/mL (0.45%) minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' Tyenne mehtieg għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' Tyenne mehtieg (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taht fuq bil-mod biex tevita li tiffurma ragħwa.

Tyenne huwa għal użu ta' darba biss.

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Korener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull siringa ta' 162 mg/0.9 mL fiha 0.18 mg (0.2 mg/mL) ta' polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Soluzzjoni ċara u bla kulur sa isfar ċar b'pH ta' 5.7-6.3 u osmolalità ta' 260-320 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- trattament ta' artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva f'adulti li ma kinux ittrattati qabel b'MTX.
- trattament ta' RA attiva moderata sa severa f'pazjenti adulti li jew ma rrispondewx tajjeb, jew inkella kienu intolleranti, għal terapija preċedenti b'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, f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, Tyenne jista' jingħata bħala monoterapija.

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

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

Tyenne flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fiż-żgħira (pJIA - *juvenile idiopathic polyarthritis*; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f'pazjenti b'età minn sentejn 'il fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX.

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' Tyenne taħt il-ġilda tingħata permezz ta' PFS li jintuża darba b'apparat tas-sigurtà. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u/jew GCA. L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw Tyenne huma stess biss jekk it-tabib jiddetermina li dan huwa xieraq u l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif meħtieġ u jkun għew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

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

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

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

Požoloġija

RA

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

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

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

GCA

Il-pożoloġija rrakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. Tyenne jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi. Monoterapija ta' Tyenne m'għandhiex 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.

RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x l- Limitu ta' Fuq 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 zidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' Tyenne għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf Tyenne sakemm l-alanine aminotransferase (ALT) jew l-aspartate aminotransferase (AST) jerggħu lura għan-normal. Ibda mill-ġdid b'injezzjoni kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn, kif klinikament xieraq
> 3 sa 5 x ULN	Waqqaf l-għoti ta' Tyenne sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN. Għal zidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf Tyenne.
> 5 x ULN	Waqqaf Tyenne.

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

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

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

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

RA u GCA

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-għoti 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 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-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-pazjenti jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu Tyenne taht il-ġilda.

Pazjenti b'pJIA

Il-pożoloġija rakkomandata f'pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn 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.

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

Jekk xieraq, id-doża ta' MTX u/jew ta' mediċini 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 hafna kondizzjonijiet komorbidi li jistgħu jaffettwaw il-valuri tal-laboratorju f'sJIA jew pJIA, id-deċiżjoni biex jitwaqqaf Tyenne minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) baxx

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

- Għadd ta' plejtlits baxx

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

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Tylene huwa għall-użu taħt il-ġilda.

Wara tahrig xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Tylene jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tas-siringa mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rrakkomandati (addome minbarra l-5 cm madwar iż-żokkra, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'għatż, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, imbenġla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

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

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ghoti ta' Tylene 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' tocilizumab għal taħt il-ġilda mhix maħsuba biex tingħata ġol-vini.

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

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Infezzjonijiet

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

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

Tuberkulozi

Kif irrakkomandat għal trattamenti bijoloġiċi ohra, il-pazjenti kollha għandhom jiġu eżaminati għal infezzjoni tat-tuberkulozi (TB - *tuberculosis*) li mhux attiva qabel tinbada terapija b'tocilizumab. Pazjenti b'TB li mhux attiva għandhom jiġu ttrattati b'terapija standard kontra l-mikobatterja qabel jinbada tocilizumab. 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 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-tuberkulozi waqt jew wara terapija b'tocilizumab.

Riattivazzjoni virali

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

Komplikazzjonijiet ta' divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensitività 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' sensitività 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' sensitività eċċessiva, l-għoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u tocilizumab għandu jitwaqqaf għal kollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

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 mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' tocilizumab. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet oħra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

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

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'tocilizumab 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 irrakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases ara sezzjoni 4.2. Għal żidiet ta' ALT jew AST ta' $> 3-5 \times \text{ULN}$, it-trattament b'tocilizumab għandu jitwaqqaf.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili u plejtlits seħh wara trattament b'tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm 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 irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ANC inqas minn $2 \times 10^9/\text{L}$. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). F'pazjenti li jiżviluppaw ANC ta' $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$, it-tkomplija tat-trattament 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 fl-istudji 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 irrakkomandati fid-doża bbażati fuq ANC u l-għadd tal-plejtlits, ara sezzjoni 4.2.

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

Parametri tal-lipidi

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

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

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Tahlita ma' antagonisti ta' TNF

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

GCA

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

sJIA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.9 mL, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.08 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa ta' 162 mg/0.9 mL li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'allergiji magħrufa.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma sabet l-ebda effett ta' MTX, mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) jew kortikosteroidi fuq it-tnehhija 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' ċitokini bħal tocilizumab.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux maghruf jekk tocilizumab jgix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. It-tnehhija ta' tocilizumab fil-halib ma gietx studjata fl-annimali. Ghandha tittiehed deċiżjoni jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'tocilizumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbiya u l-benefiċċju tat-terapija b'tocilizumab għall-omm.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1: Lista ta' ADRs li jseħhu f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Newtopenija, Ipoibrinogenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja*		Ipertrigliceridemija	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħi ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Soghla, Qtugħ ta' nifs		
Disturbi gastro-intestinali		Ugħi addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mit-trattament, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjażi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva		
Investigazzjonijiet		Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

* Jinkludu židiet miġbura bħala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taħt)

¹ Ara sezzjoni 4.3

² Ara sezzjoni 4.4

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

Użu għal taħt il-ġilda

RA

Is-sigurtà ta' tocilizumab taħt il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg mogħti kull ġimgħa kontra 8 mg/kg ġol-vini f' 1 262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunoġenicità osservati għal tocilizumab mogħti taħt il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab ġol-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi tal-medicina ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oġġla 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 ġol-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 ġol-vina), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluz eritema, ħakk, uġiġħ u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u hadd ma kellu bżonn iwaqqaf it-trattament.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Waqt il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ sehh 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.

Plejtli

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehh f' 6.5% u f' 1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Parametri tal-lipidi

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

sJIA (taħt il-ġilda)

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

Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda kienet komparabbli ma' pazjenti b'sJIA ttrattati b'tocilizumab gol-vina.

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

Fl-Istudju ghal taht il-gilda (WA28118), total ta' 41.2% (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs ghal tocilizumab taht il-gilda. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, hakk, ugigh, u nefha fis-sit tal-injezzjoni. Il-maggoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda pazjent ma kien jehtieg l-irtirar mit-trattament jew interruzzjoni tad-doza.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

Fl-Istudju ghal taht il-gilda open-label ta' 52 gimgha (WA28118), sehħ tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili ghal taht $1 \times 10^9/L$ fi 23.5% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda. Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits ghal taht $100 \times 10^3/\mu L$ sehħ fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda. Zieda fl-ALT jew l-AST ghal $\geq 3 \times ULN$ sehħet f'9.8% u 4.0% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda, rispettivament.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju ghal taht il-gilda open-label ta' 52 gimgha (WA28118), 23.4% u 35.4% tal-pazjenti kellhom zieda wara l-linja bazi fil-valur tal-kolesterol LDL taghhom ghal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali ghal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

pJIA (taht il-gilda)

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

Infezzjonijiet

Fl-istudju dwar tocilizumab taht il-gilda, ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda kienet komparabbli ma' pazjenti b'pJIA ttrattati b'tocilizumab gol-vini.

Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs ghal tocilizumab taht il-gilda. Dawn l-ISRs sehħew f'44% tal-pazjenti ta' ≥ 30 kg meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taht it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, ugigh u hakk. L-ISRs kollha rrappurtati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet tehtieg l-irtirar tal-pazjent mit-trattament jew interruzzjoni tad-doza.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

Waqt monitoragg ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' esponiment shih ghal tocilizumab, sehħ tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda. Zieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehħet f'9.6% u 3.8% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht il-gilda, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab taht il-gilda ma kellu tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits ghal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju ghal taht il-gilda, 14.3% u 12.8% tal-pazjenti kellhom zieda wara l-linja bazi fil-valur tal-kolesterol LDL taghhom ghal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali ghal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

GCA (taħt il-ġilda)

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rrapportaw 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.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat 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 wiehed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Plejlits

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

Żidiet ta' transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat 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 taħt il-ġilda kull ġimgħa.

Użu ġol-vini

RA

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

Il-popolazzjoni ta' *kontroll shih* tinkludi l-pazjenti kollha mill-fażijiet double-blind ta' kull studju ewlieni mir-randomisation sal-ewwel bidla fil-kors ta' trattament, jew sa meta jkunu għaddew sentejn. Il-perjodu ta' kontroll f'4 mill-istudji kien ta' 6 xhur u fi studju wiehed kien sa sentejn. Fl-istudji double-blind ikkontrollati, 774 pazjent irċewew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1 870 pazjent irċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX/DMARDs oħrajn u 288 pazjent irċewew monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' *esponiment shih* tinkludi l-pazjenti kollha li rċewew mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perjodu ta' kontroll double-blind jew fil-fażi ta' estensjoni open label fl-istudji. Mill-4 009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3 577 irċewew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3 296 għal mill-inqas sena; 2 806 irċewew trattament għal mill-inqas sentejn u 1 222 għal 3 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

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

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

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun

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

Perforazzjoni gastrointestinali

Waqgħat l-istudji 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 dwar tocilizumab kienu rrapportati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħżula li jseħħu 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 (iseħħu f'total ta' 6/3 778 pazjent, 0.2%) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament,

kienu rrapportati f'total ta' 13 minn 3 778 pazjent (0.3%) ittrattat b'tocilizumab waqt l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt trattament b'tocilizumab ġol-vini (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

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

Plejlits

Fl-istudji 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 avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

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 fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

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

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

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

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

Parametri tal-lipidi

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

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

Tumuri malinni

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

Reazzjonijiet tal-gilda

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

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

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċevew doża waħda ta' tocilizumab 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.

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji klinici b'tocilizumab, 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, minhabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-hadid. F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-firxa normali kien osservat minn ġimgha 2, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament.

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg ġol-vini u 81 sa 162 mg taħt 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 bażi b'mod dipendenti mid-doża.

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

RA (Taħt il-ġilda)

Effikaċja klinika

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

Bidla minn 8 mg/kg ġol-vini darba kull 4 ġimghat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgha, 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 ġol-vini.

Rispons kliniku

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

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

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

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

Fi studju SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taht il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti ġol-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda (65.2%) kontra għoti ġol-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'ġimgha 24 fil-punteġġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taht il-ġilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti ġol-vini, u għall-punteġġ tal-komponent fiżiku kienet ukoll simili b'9.49 għall-grupp ta' għoti taht il-ġilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti ġol-vini.

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

sJIA (taht il-ġilda)

Effikaċja Klinika

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

Pazjenti eliġibbli rċeview tocilizumab ddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg ($n=26$) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimgha (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu taht it-30 kg ($n=25$) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 10 ijiem (Q10D -

every 10 days; n=8) jew kull ġimagħtejn (Q2W – *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgha. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu tocilizumab ġol-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 li kienu jinkludu l-Punteġġ tal-Attività tal-Marda ta' Artrite fiż-Żgħar (JADAS – *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab ġol-vini għal tocilizumab taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

pJIA (taħt il-ġilda)

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

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimagħtejn (Q2W) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 ġimghat (Q3W) għal 52 ġimgha. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu tocilizumab ġol-vini u qalbu għal tocilizumab 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 daww miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab ġol-vini għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taħt il-ġilda tejjeb il-medjan tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fiż-Żgħar (JADAS)-71 għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament ta' tocilizumab ġol-vini għal taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

GCA (taħt il-ġilda)

Effikaċja klinika

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

Mitejn u 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. L-istudju kien jikkonsisti 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 b'tocilizumab ta' aktar minn 52 ġimgha, u biex tinkiseb informazzjoni dwar il-potenzjal fit-tul tal-effett ta' tocilizumab li jiffranka l-użu ta' sterojdi.

Żewġ dożi 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 rċewew terapija bi glukokortikoidi (prednisone) fl-isfond. Kull wiehed mill-gruppi ttrattati b'tocilizumab u wiehed mill-gruppi ttrattati bi placebo segwa 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 glukokortikojdi matul l-iskrinjar u qabel ma nbeda tocilizumab (jew placebo), kien simili fl-4 grupp ta' trattament kollha (ara Tabella 3).

Tabella 3: Tul tat-terapija b'kortikosterojdi matul l-iskrinjar fl-istudju WA28119

	Placebo + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil- mod għax-xejn N=50	Placebo + 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 + 26 ġimgħa 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)
Medjan	42.0	41.0	41.0	42.0
Min-Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

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

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

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

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

Punti Finali Sekondarji

Il-valutazzjoni taż-żmien sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' tocilizumab taht 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 taht 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 taht 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 dahlu fl-istudju b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu ġdid (Tabella 4).

Doża kumulattiva ta' glukokortikojdi

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f'ġimgħa 52 kienet sinifikament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b'doża ta' tocilizumab meta mqabbla maż-żewġ gruppi tal-placebo (Tabella 4). F'analizi separata tal-pazjenti li rċevew *escape* prednisone biex jittrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 ġimgħa, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċevew *escape* prednisone fil-gruppi ta' tocilizumab kull ġimgħa u kull ġimgħa kienet 3 129.75 mg u 3 847 mg, rispettivament. It-tnejn 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: Rizultati tal-effikaċja minn studju 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 ġimgha + 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 Ohrajn				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)	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)
Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg) medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +52)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Punti Finali Exploratorji				
Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgha 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/siegha – Żieda fid-doża mehtieġa ta' prednisone**

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

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

Riżultati tal-Kwalità tal-Ħajja

Fi studju 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-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimġha; -0.28, placebo 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' placebo 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' placebo 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' placebo 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-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimġha -3.4, placebo 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-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimġha ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn $p=0.0059$, u placebo 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], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.26 [10.702], u placebo 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], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimġha -0.02 [0.159].

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

Użu ġol-vini

RA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab li jtaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA kienet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u b'aktar minn ċentru wiehed. Fi studji I-V idahħlu 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 muġugħin u sitta minfuħin.

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

Studju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel ir-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 ħadu MTX qabel. Dozi ta' 8 mg/kg

ta' tocilizumab ngħataw kull erba' ġimghat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX darba fil-ġimgha (doži miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgha fuq perjodu ta' tmien ġimghat).

Studju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimgha 24, f'ġimgha 52 u f'ġimgha 104, ivvaluta 1 196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimghat bħala terapija blinded għal 52 ġimgha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgha). Wara ġimgha 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li originarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċievu open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f'ġimgha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F'ġimgha 52 u f'ġimgha 104 il-punti finali koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

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

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

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

Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, 70 li kienu statistikament oġġla b'mod sinifikanti wara 6 xhur meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 5). Fi Studju I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda. Iż-żmien biex it-trattament jibda jahdem kien wieħed rapidu (minn ġimgha 2) u l-ammont ta' rispons kompli jittjieb matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fl-istudji open label ta' estensjoni I-V.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: l-ghadd ta' ġogi muġuġhin u minfuġhin; il-valutazzjoni globali mill-pazjenti u t-tobba; il-punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; il-valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċievu placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra fl-istudji kollha.

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

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

tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ($p < 0.0001$).

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

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

TCZ - Tocilizumab
MTX - Methotrexate
PBO - Placebo
DMARD - Mediċina kontra r-rewmatizmu li timmodifika l-marda
** - $p < 0.01$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD
*** - $p < 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

Rispons kliniku maġġuri

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

Rispons radjografiku

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

Tabella 6: Bidliet radjografiċi medji fuq medda ta' 52 ġimgha fi studju 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-hsara strutturali fil-ġogi, kif definit minn bidla ta' żero jew inqas fil-Punteġġ Sharp Totali, meta mqabbel ma' 67% tal-pazjenti ttrattati bi placebo flimkien ma' MTX (n=290) ($p \leq 0.001$). Dan baqa' konsistenti wara sentejn ta' trattament (83%; n=353). Tlieta u disghin fil-mija (93%; n=271) tal-pazjenti ma kellhom l-ebda progressjoni bejn ġimgha 52 u ġimgha 104.

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

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

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

Studju VI (WA19924), studju double-blind ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċiew infużjoni ġol-vini ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċiew injezzjoni taħt il-ġilda ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo ġol-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 ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7: Rizultati tal-effikaċja għall-istudju VI (WA19924)

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

^avalur 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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

RA

Użu ġol-vini

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

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra $\pm$ 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 μ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni ($C_{\min}$) = 15.9 ± 13.1 μ g/mL u l-ogħla 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 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' żieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra ($\pm$ SD) fi stat fiss tal-AUC, $C_{\min}$ u $C_{\max}$ ta' tocilizumab kienet ta' $50\,000 \pm 16\,800$ μ g.h/mL, 24.4 ± 17.5 μ g/mL, u 226 ± 50.3 μ g/mL, rispettivament, li huma oghla mill-valuri medji ta' esponiment għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati hawn fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

Wara għoti ġol-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-analiżi 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- $t_{1/2}$ effettiva naqset 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 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 darba oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Użu taħt il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3 552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa, 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa għal 24 ġimgħa jew 4 jew 8 mg/kg ġol-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_{ġimgħa} fi stat fiss, $C_{\min}$ u $C_{\max}$ ta' tocilizumab kienu ta'

7 970 ± 3 432 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 ġimgħtejn, il-medja mbassra (±SD) tal-AUC_{ġimgħa2} fi stat fiss, C_{min} u C_{max} ta' tocilizumab kienu ta' 3 430 ± 2 660 µg.h/mL, 5.7 ± 6.8 µg/mL, u 13.2 ± 8.8 µg/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'RA, t_{max}, iż-żmien sal-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' tocilizumab kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79%.

Eliminazzjoni

Għall-ġhoti taħt il-ġilda, it-t_{1/2} effettiva hija sa 13-il ġurnata għal 162 mg kull ġimgħa u ta' hamest ijiem għal 162 mg kull ġimgħtejn f'pazjenti b'RA fi stat fiss.

sJIA

Użu Taħt il-Ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg ġol-vini kull ġimgħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg ġol-vini kull ġimgħtejn (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 ġimgħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm *data* limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara ġhoti 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 ± 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 ± 46.2	134 ± 58.6
C _{min} (µg/mL)	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
C _{mean} (µg/mL)	91.3 ± 40.4	101 ± 43.2
C _{max} 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 ġimgħtejn għaž-żewġ korsijiet taħt il-ġilda

Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għaž-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 b'ħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/siegħa f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar. Wara għoti taħt il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 14-il jum għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W, matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

pJIA

Użu taħt il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħatejn (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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	29.4 ± 13.5	75.5 ± 24.1
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	11.8 ± 7.08	18.4 ± 12.9
C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	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 = ġimgħatejn jew 3 ġimgħat għaž-żewġ korsijiet taħt il-ġilda, rispettivament

Wara dożaġġ ġol-vini, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sa Ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Wara dożaġġ taħt il-ġilda, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimgħa 12 għaž-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 ta' sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg taħt il-ġilda Q3W) u ta' sa 7 ijiem għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg (162 mg taħt

il-ġilda Q2W) matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss. Wara għoti ġol-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/sieġha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba l-mogħdija tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oġhla ta' tocilizumab, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar minn tneħħija lineari.

GCA

Użu taht il-ġilda

Il-PK ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' *data* kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg 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 dożaġġ 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 _{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 ġimgħa għaż-żewġ korsijiet taht il-ġilda

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

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' tocilizumab fi stat fiss hija 50% oġhla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet medji f'sett ta' *data* kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumieq 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-dożaġġ ta' 162 mg kull ġimgħa, is-Cavg 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-Cavg fl-istat fiss kien 129% oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Hemm *data* limitata għal pazjenti li jiżnu iktar minn 100 kg (n=7).

Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'GCA, it- t_{1/2} tal-assorbiment kienet ta' madwar 4 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni 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 b'ħala parametru fl-analiżi 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-kliwi

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Età, sess u razza

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

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

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taht trattament b'tocilizumab. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq dawk b'attività endokrinarja fi studju ta' tossiċità 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 detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda żgħira ta' abort spontanju/mewt tal-embrijufetu 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 ma' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament b'analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossiċità fi ġrieden għadhom żgħar. 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 jissuggerixxi differenza bejn ir-rotta ta' għoti ġol-vini u dik taht il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-arginine
L-histidine
L-lactic acid
Sodium chloride
Polysorbate 80 (E 433)
Hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 524) (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ ($2^{\circ} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friża.
Żomm is-siringi mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-siringi mimlijin għal-lest jistgħu jinħażnu f'temperatura ambjentali (sa 30°C) għal perjodu wieħed ta' mhux aktar minn 14-il ġurnata. Is-siringi mimlijin għal-lest iridu jiġu protetti mid-dawl, u mormija jekk ma jintużawx fi żmien il-perjodu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ambjentali (sa 30°C) jew sad-data ta' skadenza oriġinali, skont liema jiġi l-ewwel.

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

0.9 mL ta' soluzzjoni f'siringa mimlija għal lest (hġieg tip I) b'labra moħbija tal-azzar inossidabbli b'għatu ta' protezzjoni tal-labra minghajr latex, tapp tal-plaġer (lasktu tal-bromobutyl), flangi tas-swaba' estiżi ukisja tal-labra passiva.

Daqsijiet tal-pakkett ta' siringa 1, 4 u 12-il siringa mimlija għal-lest.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Tyenne huwa pprovdut f'siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba armata f'apparat b'labra sikura bi flangi tas-swaba' estiżi. Wara li s-siringa mimlija għal-lest titneħħa mill-frigġ, is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel tinjetta Tyenne. Is-siringa m'għandhiex tithawwad.

Wara li jitneħħa l-għatu, l-injezzjoni għandha tinbeda minnufih, biex tipprevjeni li l-medicina tinxf u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax minnufih 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-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa isfar ċar, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Germanja

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

EU/1/23/1754/007
EU/1/23/1754/008
EU/1/23/1754/009

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 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 - *immunoglobulin G1*) immirat kontra r-riċetturi ta' interleukin 6 li jinħall u li jeħel mal-membrana.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pinna ta' 162 mg/0.9 mL fiha 0.18 mg (0.2 mg/mL) polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Soluzzjoni ċara u bla kulur sa isfar ċar b'pH ta' 5.7-6.3 u osmolalità ta' 260 – 320 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

Tyenne huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) attiva f'pazjenti b'età minn 12-il sena 'l fuq, li jkunu rrispondev b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'NSAIDs u kortikosterojdi sistemiċi (ara Sezzjoni 4.2). Tyenne jista' jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament b'MTX ma jkunx xieraq) jew flimkien ma' MTX.

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-formulazzjoni ta' Tyenne taħt 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-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u/jew GCA.

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

L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw Tyenne 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 jkun għew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

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

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

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

Pożoloġija

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 ġol-vini ta' tocilizumab għall-formulazzjoni ta' doża fissa għall-għoti taħt il-ġilda. Għandu jiġi segwit intervall ta' dożaġġ ta' darba kull ġimgħa.

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

GCA

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

RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x l-Limitu ta' Fuq 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 zidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' Tyenne għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf Tyenne 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 x ULN	Waqqaf l-għoti ta' Tyenne sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet inniżżla hawn fuq għal > 1 sa 3 x ULN. Għal zidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf Tyenne.
> 5 x ULN	Waqqaf Tyenne.

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

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

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10 ³ /μL)	Azzjoni
50 sa 100	Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' Tyenne. Meta l-għadd tal-plejtlits jilhaq > 100 x 10 ³ /μL erga' ibda l-għoti ta' Tyenne kull ġimagħtejn u žid għal injezzjoni kull ġimgħa, kif klinikament xieraq.
< 50	Waqqaf Tyenne.

RA u GCA

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Pazjenti pedjatriċi

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-għoti 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 ta' 162 mg taht il-ġilda darba kull ġimagħtejn f'pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg.

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

- Għadd assolut ta' newtrofili (ANC) baxx

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x $10^3/\mu\text{L}$)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk xieraq immodifika d-doża ta' MTX li jinghata fl-istess waqt Interrompi d-dożaġġ ta' Tyenne Meta l-ghadd ta' plejtlits ikun ta' $> 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ erga' ibda Tyenne
< 50	Waqqaf Tyenne. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf Tyenne f'sJIA jew pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq il-valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Metodu ta' kif għandu jinghata

Tyenne huwa għall-użu taht il-ġilda.

Wara taħriġ xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'Tyenne jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tal-pinna mimlija għal-lest għandu jinghata bħala injezzjoni taht il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati (addome, minbarra l-5 cm madwar iż-żokkra, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jinghataw f'għaziet, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, imbengla, hamra, iebsa, jew mhux intatta.

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

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' Tyenne 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' tocilizumab għal taħt il-ġilda mhix maħsuba biex tingħata ġol-vini.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Infezzjonijiet

Kienu rrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż tocilizumab (ara sezzjoni 4.8, Effetti mhux mixtieqa). Trattament b'tocilizumab m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, l-ġhoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' tocilizumab f'pazjenti b'passat ta' infezzjonijiet li jergħu jiffaċċaw jew kroniċi jew b'kondizzjonijiet eżistenti (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizju tal-pulmun) li jistgħu jippreponu 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, għandhom jiġu kkunsidrati l-effetti ta' tocilizumab fuq il-proteina reattiva Ċ (CRP - *C-reactive protein*), newtrofili u sinjali u sintomi ta' infezzjoni. Il-pazjenti, u l-ġenituri/persuni li jiehdu hsieb pazjenti b'sJIA jew pJIA, għandhom jingħataw istruzzjonijiet sabiex jikkuntattjaw lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jitfaċċaw xi sintomi li jissuggerixxu infezzjoni, sabiex tiġi assicurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

Tuberkulozi

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

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

Riattivazzjoni virali

Riattivazzjoni virali (eż. virus tal-epatite B) kienet irrappurtata b'terapiji bijoloġiċi għall-RA. Fi studji kliniċi b'tocilizumab, kienu esklużi pazjenti li 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). Tocilizumab 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 għandhom jiġu evalwati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensitività 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' sensitività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'tocilizumab, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk issehh reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensitività eċċessiva, l-għoti ta' tocilizumab għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u tocilizumab għandu jitwaqqaf għal kolloxx.

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

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

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'tocilizumab 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' *transaminases*, ara sezzjoni 4.2. Għal żidiet ta' ALT jew AST ta' $> 3-5 \times \text{ULN}$, it-trattament b'tocilizumab għandu jitwaqqaf.

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

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

li jiżviluppaw ANC ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, 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 fl-istudji 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 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 ż-żidiet fil-kolesterol totali rrispondew għal trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

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

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Tahlita ma' antagonisti ta' TNF

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

GCA

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

sJIA

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.9 mL, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.18 mg ta' polysorbate 80 f'kull pinna ta' 162 mg/0.9 mL li hija ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Dan għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'allergiji magħrufa.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

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

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

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

l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jippersisti għal ħafna ġimgħat wara li titwaqqaf it-terapija.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

Tocilizumab m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk 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 jitkompliex/jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'tocilizumab wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'tocilizumab għall-omm.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

ADRs minn studji kliniċi u/jew esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'tocilizumab bbażati fuq rapporti ta' każijiet spontanji, każijiet mil-letteratura u każijiet minn programmi ta' studju mingħajr intervent huma elenkati f'Tabella 1 u huma ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. Il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa

< 1/1 000) jew rari hafna (< 1/10 000). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

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

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-halq, Herpes zoster	Divertikulite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Newtropenija, Ipofibrinoġenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja *		Ipertrigliceridemija	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Soghla, Qtugħ ta' nifs		
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-halq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Hsara fil-fwied ikkawżata mit-trattament, Epatite, Suffeja, Rari hafna: Insuffiċjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Hakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjażi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva		

Klassi tas-Sistemi u tal-Organ MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Investigazzjonijiet		Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

* Jinkludu żidiet miġbura bħala parti minn monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju (ara l-kitba taht)

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 f'istudji kliniċi kkontrollati. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata bħala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat abbażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal TCZ fl-istudji kliniċi.

RA (Użu għal taht il-ġilda)

Is-sigurtà ta' tocilizumab taht il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab 162 mg mogħti kull ġimgħa kontra 8 mg/kg ġol-vini f' 1 262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunoġenicità osservati għal tocilizumab mogħti taht il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' tocilizumab ġol-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversali tal-medicina ġodda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oġġla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taht il-ġilda fil-gruppi ta' għoti ġol-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Waq t il-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur, f' SC-I, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 10.1% (64/631) u 2.4% (15/631) għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab taht il-ġilda u placebo taht il-ġilda (grupp ta' għoti ġol-vini), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluz eritema, ħakk, uġiġh u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u ħadd ma kellu bżonn iwaqqaf it-trattament.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Waq t il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ seħħ f' 2.9% tal-pazjenti fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

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

Plejlits

Waq t monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku 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-plejlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waq t monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f' 6.5% u f' 1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Parametri tal-lipidi

Waq t monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 6 xhur ta' tocilizumab, SC-I, 19% tal-pazjenti kellhom żidiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' $> 6.2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), b'9%

kellhom żieda sostnuta fl-LDL għal ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgha.

sJIA (Użu għal Taht il-Ġilda)

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 tal-medicina f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA (ara s-sezzjoni Effetti Mhux Mixtieqa hawn fuq).

Infezzjonijiet

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

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

Fl-Istudju għal 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-magġoranza 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-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

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

Parametri tal-lipidi

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

pJIA (Użu għal taht il-Ġilda)

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 ġol-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 oġhla ta' pazjenti b'pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet ta' tocilizumab taht il-ġilda meta mqabbla ma' adulti b'RA.

Infezzjonijiet

Fl-istudju 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 ġol-vini.

Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal tocilizumab taht il-ġilda. Dawn l-ISRs seħħew f'44% tal-pazjenti b'piż ta' ≥ 30 kg meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taht it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, uġiġħ 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

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' kull esponiment għal tocilizumab, seħħ tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taht 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 taht il-ġilda, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'tocilizumab taht il-ġilda ma kellu tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju għal 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-istudju, rispettivament.

GCA (Użu għal Taħt il-Ġilda)

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rrapportaw 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 jehtieġ twaqqif tat-trattament.

Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt 1×10^9 /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' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Plejlits

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat 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-plejlits għal $<100 \times 10^3$ / μ L mingħajr avvenimenti ta' fsada assoċjati. Tnaqqis fl-għadd tal-plejlits għal inqas minn 100×10^3 / μ L ma kien osservat fl-ebda wieħed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Żidiet ta' transaminase tal-fwied

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat 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 ġimgħa meta mqabbel ma' 2% fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn. Żieda fl-AST ta' > 3 ULN seħħet f'1% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Parametri tal-lipidi

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fl-istudju kliniku kkontrollat ta' 12-il xahar ta' tocilizumab, 34% tal-pazjenti kellhom żidiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' > 6.2 mmol/L (240 mg/dL), bi 15% li kellhom żieda sostnuta f'LDL għal ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) fil-grupp ta' tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimgħa.

RA (Użu ġol-vini)

Is-sigurtà ta' tocilizumab kienet studjata f' 4 studji bil-plaċebo bħala kontroll (studji II, III, IV u V), studju wieħed b' MTX bħala kontroll (studju I) u l-perjodi ta' estensjoni tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

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

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

Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji (batteriči, virali u fungali) kienet ta' 4.7 avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent. Infezzjonijiet serji li ġew irrappurtati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu tuberkułożi attiva, li tista' tiġi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew ekstrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidjażi, aspargillożi, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrappurtati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Marda tal-interstizzju 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-interstizzju tal-pulmun (inkluż pulmonite u fibrozi pulmonari), li wħud minnhom kellhom riżultati fatali.

Perforazzjoni gastrointestinali

Waq t-istudji 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 dwar tocilizumab kienu rrapportati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastrointestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħżula li jseħħu 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 rappurtati waqt l-infuzjoni fil-biċċa l-kbira kienu episodji ta' pressjoni għolja; avvenimenti rappurtati fi żmien 24 siegħa mill-infuzjoni kienu uġiġh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn l-avvenimenti ma llimitawx it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (li sehhew f'total ta' 8/4 009 pazjenti, 0.2%) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rappurtati f'total ta' 56 minn 4 009 pazjenti (1.4%) ittrattati b'tocilizumab waqt l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-hames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suk waqt trattament b'tocilizumab għol-vini (ara sezzjoni 4.4).
Anormalitajiet ematoloġiċi

Newtrofili

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ sehh f' 3.4% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 0.1% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Madwar nofs il-pazjenti li żviluppaw ANC ta' < $1 \times 10^9/L$ għamliu hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taht $0.5 \times 10^9/L$ kienu rappurtati f' 0.3% tal-pazjenti li rċewew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rappurtati 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 baqghu konsistenti ma' dak li kien osservat fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Plejlits

Fl-istudji kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' plejlits taht $100 \times 10^3/\mu L$ sehh f' 1.7% tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 1% fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis sehh 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 baqghu konsistenti ma' dak li kien osservat fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suk kien hemm rapporti rari hafna ta' panċitopenija.

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

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

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

Parametri tal-lipidi

Waqf l-istudji kkontrollati ta' 6 xhur kienu rrapportati b'mod komuni židiet 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 fl-istudji 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 għal trattament b'sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

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

Tumuri malinni

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

Reazzjonijiet tal-ġilda

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

Immunogeniċità

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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 ġol-vini. Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi.

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċeview doża waħda ta' tocilizumab 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.

Tyenne huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini:

<https://www.ema.europa.eu>

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi ta' IL-6, kemm daww li huma solubbli kif ukoll daww li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mIL-6R). Intwera li tocilizumab jinibixxi s-sinjalar medjat minn sIL-6R u mIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wieħed 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 stimulazzjoni ta'

emopoesi. IL-6 kien implikat fil-patogenesi tal-mard inkluż mard infjammatorju, osteoporożi u neoplażja.

Effetti farmakodinamiċi

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

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li nġhataw tocilizumab f'dożi minn 2 sa 28 mg/kg ġol-vini u 81 sa 162 mg taħt 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 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-ġhoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

RA (Użu għal taħt il-ġilda)

Effikaċja klinika

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

Bidla minn 8 mg/kg ġol-vini darba kull 4 ġimghat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgha, 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 trattati ġol-vini.

Rispons kliniku

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

Tabella 2: Risponsi ta' ACR fl-istudju SC-I (% ta' pazjenti) f'Ġimgha 24

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

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

Fl-Istudju SC-II, l-inibizzjoni ta' hsara strutturali fil-ġogi kienet evalwata b'mod radjografiku u mfissra bħala bidla mil-linja bażi fil-puntegg Sharp totali medju (mTSS - *mean total Sharp score*) modifikat skont van der Heijde. F'ġimgha 24, intweriet inibizzjoni ta' hsara strutturali, bi progressjoni radjografika inqas b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu tocilizumab 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 ġol-vini.

Fl-Istudju SC-II, f'ġimgha 24 kien hemm ACR20 ta' 60.9%, ACR50 ta' 39.8% u ACR70 ta' 19.7% għall-pazjenti ttrattati b'tocilizumab taħt il-ġilda kull ġimagħtejn kontra ACR20 ta' 31.5%, ACR50 ta' 12.3% u ACR70 ta' 5.0% ta' placebo. Il-pazjenti kellhom DAS28 medja fil-linja bażi ta' 6.7 fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.6 fil-grupp tal-placebo. F'ġimgha 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

Fl-Istudju 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 ġol-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 ġol-vini (67.4%), b'differenza miżghuna fi proporzjonijiet ta' - 2.3% (CI ta' 95% - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja bażi f'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 ġol-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 ġol-vini.

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

sJIA (Użu għal Taħt il-Ġilda)

Effikaċja Klinika

Studju 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' daww tal-kors ġol-vini.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab ddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), 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 ġimgħtejn (Q2W - *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgħa. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu tocilizumab ġol-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-Punteġġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fiż-Żgħar (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu tocilizumab qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab ġol-vini għal dak b'tocilizumab taħt il-ġilda matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

pJIA (Użu għal Taħt il-Ġilda)

Effikaċja Klinika

Studju 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' daww tal-kors ġol-vini.

Pazjenti eliġibbli rċewew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n=25) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull ġimgħtejn (Q2W) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n=27) iddożati b'162 mg ta' tocilizumab kull 3 ġimgħat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgħa. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu tocilizumab qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu tocilizumab ġol-vini u qalbu għal tocilizumab 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 daww miksuba bil-korsijiet approvati ta' tocilizumab ġol-vini għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li tocilizumab taht il-ġilda tejjeb il-medjan tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fiż-Żgħar (JADAS)-71 għall-pazjenti li qatt ma hađu tocilizumab qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'tocilizumab ġol-vini għal dak b'tocilizumab taht il-ġilda matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

GCA (Użu għal Taht il-Ġilda)

Effikaċja klinika

L-Istudju WA28119 kien studju dwar superjorità, randomized, b'aktar minn centru wiehded, double-blind, bil-plaċebo bħala kontroll, ta' Fażi III li twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA.

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

Żewġ dozi taht il-ġilda ta' tocilizumab (162 mg kull ġimgħa 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 wiehded mill-gruppi ttrattati b'tocilizumab u wiehded mill-gruppi ttrattati bi plaċebo seggew kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 26 ġimgħa, filwaqt li t-tieni grupp ittrattat bil-plaċebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 52 ġimgħa, maħsub biex ikun aktar konformi mal-prattika standard.

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

Tabella 3: Tul tat-terapija b'kortikosteroidji matul l-iskrinjar fl-istudju 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 ġimagħtejn + 26 ġimgħa 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)
Medjan	42.0	41.0	41.0	42.0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

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

Il-punt finali sekondarju ewlieni tal-effikaċja bbażat ukoll fuq il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f'ġimgħa 52, li qabbel tocilizumab flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone

mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, intlaħaq ukoll (Tabella 4).

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

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

Punti Finali Sekondarji

Il-valutazzjoni taż-żmien sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' tocilizumab taht 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 taht 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 taht 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 dahlu fl-istudju 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' analiżi separata tal-pazjenti li rċevew escape prednisone biex jittrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 ġimgħa, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċevew escape prednisone fil-gruppi ta' tocilizumab kull ġimgħa u kull ġimgħa ta' 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: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju 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 + 26 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 Ohrajn				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
HR (CI ta' 99%)				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
HR (CI ta' 99%)				
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)
HR (CI ta' 99%)				
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)
HR (CI ta' 99%)				
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)
HR (CI ta' 99%)				
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)
HR (CI ta' 99%)				

	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 + 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=49
<i>Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg)</i>				
medjan f'Ġimgħa 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26 ²)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
medjan f'Ġimgħa 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +52 ²)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Punti Finali Exploratorji				
Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgħa 52 [§]				
	1.74	1.30	0.41	0.67
Medja (SD)	(2.18)	(1.84)	(0.78)	(1.10)

* p < 0.0001

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

***Valur p deskrittiv <0.005

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

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

¹analizi 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

Riżultati tal-Kwalità tal-Hajja

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

Il-Valutazzjoni Globali tal-attività tal-marda tal-Pazjent giet evalwata fuq Skala Analoga Viżwali (VAS - *Visual Analogue Scale*) ta' 0-100 mm. Il-bidla medja fil-VAS globali tal-Pazjent mil-linja bażi f'ġimgħa 52 kienet aktar baxxa (li turi titjib akbar) fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgħa u ta' kull ġimgħa ta' tocilizumab [-19.0, -25.3, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-plaċebo [plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa -3.4, plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa -7.2], għalkemm il-grupp ta' tocilizumab kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn biss wera differenza statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo [plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn p=0.0059, u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa 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], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.26 [10.702], u placebo 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], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimġha -0.02 [0.159].

Punteġġi oġġla jindikaw titjib kemm f'FACIT-*Fatigue* kif ukoll f'EQ5D.

RA (Użu ġol-vini)

Effikaċja klinika

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

Fl-Istudju I, tocilizumab inġhata ġol-vini kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Fl-Istudji II, III u V, tocilizumab inġhata ġol-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fl-Istudju IV, tocilizumab inġhata ġol-vini kull erba' ġimġhat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-punt finali primarju ta' kull wieħed mill-ħames studji kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 f'ġimġha 24.

L-Istudju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel ir-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 ħadu 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).

L-Istudju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f'ġimġha 24, f'ġimġha 52 u f'ġimġha 104, ivvaluta 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 blinded 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% irċewu 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.

L-Istudju III ivvaluta 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).

L-Istudju IV ivvaluta 1 220 pazjent li kellhom rispons mhux adegwat għat-terapija rewmatoloġika li kienu qed jieħdu, inkluż DMARD wieħed jew aktar. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat flimkien ma' DMARDs stabbli.

L-Istudju V ivvaluta 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF wahda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF ġiet imwaqqfa qabel ir-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

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg kellhom rati ta' rispons ta' ACR 20, 50, u 70 li kienu statistikament oghla b'mod sinifikanti wara 6 xhur meta mqabbla mal-kontroll (Tabella 5). Fl-Istudju I, intweriet is-superjorità ta' tocilizumab 8 mg/kg kontra l-komparatur attiv MTX.

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda. Iż-żmien biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-tieni ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jitlej matul it-trattament. Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fl-Istudji open label ta' estensjoni I-V li għadhom sejrin.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, gie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: l-għadd ta' ġogi muġuġhin u minfuġhin; il-valutazzjoni globali mill-pazjenti u t-tobba; il-punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; il-valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs ohra fl-istudji kollha.

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

F'analizi globali tal-Istudji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien 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 remissjoni ta' DAS28 (DAS28 < 2.6) kien oghla b'mod sinifikanti (31% kontra 16% rispettivament) f'pazjenti li rċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċevew tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ($p < 0.0001$).

Tabella 5: Risponsi ta' ACR fi studji bil-placebo bhala kontroll/MTX/DMARD (% ta' pazjenti)

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

TCZ	- Tocilizumab
MTX	- Methotrexate
PBO	- Placebo
DMARD	- <i>Mediċina kontra r-reumatizmu li timmodifika l-marda (Disease modifying anti-rheumatic drug)</i>
**	- $p < 0.01$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD
***	- $p < 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

Rispons kliniku maġġuri

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

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 6: Bidliet radjografiċi medji fuq medda ta' 52 ġimgha fl-istudju 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	- <i>Djuq tal-ispazju tal-ġog</i>
*	- $p \leq 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX
**	- $p < 0.005$, TCZ kontra PBO + MTX

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

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

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

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bhala monoterapija

L-Istudju VI (WA19924), studju double-blind ta' 24 gimgha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċewew infużjoni ġol-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 taht il-ġilda ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo ġol-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 gimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

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

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

^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

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

RA

Użu ġol-vini

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab ġiet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn taghrif 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 ġimgħatejn għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra $\pm$ SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC - *area under curve*) fi stat fiss = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/mL}$, l-inqas konċentrazzjoni ($C_{\min}$ - *trough concentration*) = 15.9 ± 13.1 $\mu\text{g/mL}$ u l-ogħla konċentrazzjoni ($C_{\max}$ - *maximum concentration*) = 182 ± 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-baži tal-kontribuzzjoni tat-tnehhija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel tehid 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' żieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra ($\pm$ SD) fi stat fiss tal-AUC, $C_{\min}$ u $C_{\max}$ ta' tocilizumab kienet ta' $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 24.4 ± 17.5 $\mu\text{g/mL}$, u 226 ± 50.3 $\mu\text{g/mL}$, rispettivament, li huma ogħla mill-valuri medji ta' esponiment għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati hawn fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'esponiment aktar għoli, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab.

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

Distribuzzjoni

F'pazjenti b'RA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 3.72 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 ġol-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 ogħla 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- $t_{1/2}$ effettiva naqset 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 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 darba oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Uzu taht il-gilda

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3 552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taht il-gilda kull ġimgħa, 162 mg taht il-gilda kull ġimagħtejn, u 4 jew 8 mg/kg ġol-vini kull 4 ġimgħat għal 24 ġimgħa.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra ($\pm$ SD) tal-AUC ta' ġimgħa 1 fi stat fiss, C_{min} u C_{max} ta' tocilizumab kienu ta' $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43.0 \pm 19.8 \mu\text{g/mL}$, u $49.8 \pm 21.0 \mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{min} , u C_{max} kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC, C_{min} , u C_{max} .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimagħtejn, il-medja mbassra ($\pm$ SD) tal-AUC ta' ġimgħa 2 fi stat fiss, C_{min} u C_{max} ta' tocilizumab kienu ta' $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5.7 \pm 6.8 \mu\text{g/mL}$, u $13.2 \pm 8.8 \mu\text{g/mL}$, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{min} , u C_{max} kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u C_{min} , u wara 10 ġimgħat għal C_{max} .

Assorbiment

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

Eliminazzjoni

Għall-ghoti taht il-gilda, it- $t_{1/2}$ evidenti dipendenti mill-konċentrazzjoni hija sa 12-il ġurnata għal 162 mg kull ġimgħa u ta' hamest ijiem għal 162 mg kull ġimagħtejn f'pazjenti b'RA fi stat fiss.

sJIA

Uzu għal Taht il-Gilda

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 ġol-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg ġol-vini kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg taht il-gilda kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg taht il-gilda kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

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

Tabella 8: Medja mbassra $\pm$ SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ taht il-gilda f'sJIA

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W taht it-30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	99.8 ± 46.2	134 ± 58.6
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	91.3 ± 40.4	101 ± 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 taht il-gilda

Wara dożaġġ taht il-ġilda, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgha 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W.

Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'sJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni taht 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 wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

Eliminazzjoni

It-tnehhija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tnehhija lineari u dik mhux lineari. It-tnehhija 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 fiż-żgħar. Wara għoti taht 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.

pJIA

Użu għal taht il-ġilda

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

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

Parametru PK ta' tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W taht 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 ġimghat għaž-żewġ korsijiet taht il-ġilda

Wara dożaġġ ġol-vini, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgha 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sal-Ġimgha 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Wara dożaġġ taht il-ġilda, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgha 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg taht il-ġilda, kemm dak Q2W kif ukoll dak Q3W.

Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'pJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni taht 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-tneħħija lineari u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 9).

Wara għoti taht il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA hija sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg taht il-ġilda Q3W) u sa 7 ijiem għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg (162 mg taht il-ġilda Q2W) matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss. Wara għoti ġol-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/sieġha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti mill-konċentrazzjoni għandha rwol importanti ħafna f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. F'konċentrazzjonijiet oġhla ta' tocilizumab, ladarba l-mogħdija ta' tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, fil-biċċa l-kbira t-tneħħija tiġi ddeterminata mit-tneħħija lineari.

GCA

Użu taht il-ġilda

Il-PK ta' tocilizumab f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' *data* kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg 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 dożaġġ 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 għaž-żewġ korsijiet taht il-ġilda

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

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' tocilizumab fi stat fiss hija 50% oġhla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet medji f'sett ta' *data* kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumex 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-dożaġġ ta' 162 mg kull ġimgħa, is-Cav_g 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-Cav_g 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 dożaġg 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 ġimgħtejn.

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-bieċa l-kbira tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-istudju 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 fl-istudju dwar GCA kellhom indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bażi (stima tat-tneħħija tal-kreatinina ta' 30-59 mL/min). Ma kien innutat l-ebda impatt fuq l-esponiment għal tocilizumab f'dawn il-pazjenti.

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

Indeboliment tal-fwied

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

Età, sess u razza

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 dożaġg ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabelli 8 u 9).

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

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

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

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taht trattament b'tocilizumab. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq daww b'attività endokrinarja fi studju ta' tossicità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden b'defiċjenza ta' IL-6. Kien osservat li tocilizumab mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effetti detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda żgħira ta' abort spontanju/mewt tal-embrijufetu 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 immunologiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba ma' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossicità fi ġrieden għadhom żgħar. 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 jissuggerixxi differenza bejn ir-rotta ta' għoti ġol-vini u dik taht il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-arginine
L-histidine
L-lactic acidSodium chloride
Polysorbate 80
Hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 524) (għal aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-frیża.
Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinen mimlijin għal-lest jistgħu jinħażnu f'temperatura ambjentali (sa 30°C) għal perjodu wieħed sa mhux aktar minn 14-il ġurnata. Il-pinen mimlijin għal-lest iridu jkunu protetti mid-dawl u jintremew jekk ma jintużawx fi żmien il-perjodu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ambjentali (sa 30°C) jew sad-data ta' skadenza oriġinali, skont liema jiġi l-ewwel.

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

0.9 mL ta' soluzzjoni f' siringa mimlija għal lest (hġieg tip I) b'labra moħbija tal-azzar ossidabbli b'għatu tal-labra mingħajr latex, tapp tal-plaġer (lastku tal-bromobutyl), li fiha 162 mg Tyenne miġbura f'pinna mimlija għal-lest.

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Tyenne huwa pprovdut f'pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Wara li l-pinna mimlija għal-lest titneħħa mill-frigġ il-pinna mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18°C sa 28°C) billi tistenna 45 minuta qabel tinjetta Tyenne. Il-pinna m'għandhiex tithawwad.

Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda minnufih, biex tipprevjeni li l-medicina tinxef u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax minnufih wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-buttuna ta' attivazzjoni il-virga tal-plaġer oranġjo ma tiċċaqlaqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **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-ghajnuna.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa isfar ċar, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

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

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

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Ekse-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI 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 GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
L-Iżvizzera

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
L-Argentina

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awtrija

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSUR)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jipprovdi pakkett edukattiv li jkopri l-indikazzjonijiet terapewtiċi ta' RA, sJIA, pJIA u GCA, immirat lejn it-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw Tyenne li fih dan li ġej:

- Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Infermier
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent

Qabel ma jitqassam il-materjal edukattiv, l-MAH għandu jiftiehem mal-awtorità nazzjonali kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni (li jinkludi mezz ta' distribuzzjoni).

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Referenza għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Kalkulazzjoni tad-doża (pazjenti b'RA, sJIA u pJIA), preparazzjoni tal-infużjoni u r-rata tal-infużjoni
- Riskju ta' infezzjonijiet serji
 - Il-prodott m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva jew b'suspett ta' infezzjoni
 - Il-prodott jista' jnaqqas is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni akuta u jittardja d-dijanjosi
- Riskju ta' Tossiċità fil-fwied
 - Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'livelli għolja ta' transaminases ALT jew AST ta' aktar minn 1.5 x ULN. F'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' aktar minn 5 x ULN, it-trattament mhux rakkomandat.
 - F'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Il-modifiki fid-doża rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, ibbażati fuq il-livelli ta' transaminases, skont is-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.
- Riskju ta' perforazzjoni gastrointestinali speċjalment f'pazjenti b'passat ta' divertikulite jew ulċerazzjoni intestinali
- Dettalji dwar kif għandhom jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi serji tal-medicina
- Il-Pakketti ta' Informazzjoni għall-Pazjent (sabiex jingħataw lill-pazjenti minn professjonisti fil-qasam tas-saħħa)
- Gwida dwar kif għandu jiġi ddiġanjostikat is-Sindrome ta' Aktivazzjoni tal-Makrofagi f'pazjenti b'sJIA
- Rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjoni tad-doża f'pazjenti b'sJIA u pJIA

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Infermier għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Prevenzjoni ta' żbalji mediċi u reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
 - Preparazzjoni tal-injezzjoni/infużjoni
 - Rata tal-infużjoni
- Sorveljanza tal-pazjent għal reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
- Dettalji dwar kif għandhom jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi serji

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Fuljett ta' Tagħrif (bl-istruzzjonijiet għall-użu għal metodu ta' kif għandu jingħata taħt il-ġilda) (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Kartuna ta' twissija għall-pazjent
 - biex jindirizza ir-riskju li jittiehdu infezzjonijiet li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati. Barra minn hekk, xi infezzjonijiet li seħħew qabel jistgħu jergħu jitaċċaw.
 - biex jindirizza ir-riskju li pazjenti li qed jużaw Tyenne jistgħu jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' divertikulite li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati.

- biex jindirizza r-riskju li pazjenti li qed jużaw Tyenne jistgħu jiżviluppaw ħsara serja fil-fwied. Il-pazjenti se jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied li jinkludu għeja, uġiġ addominali u suffeġra.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-KUNJETTI (BIL-KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed fih 80 mg ta' tocilizumab.
Kunjett wiehed fih 200 mg ta' tocilizumab.
Kunjett wiehed fih 400 mg ta' tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, E 433, E 507 u/jew E 524, ilma għall-
injezzjonijiet.

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. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni ġol-vini wara d-dilwizzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża minnufih
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg
Tagħmlux fil-friża
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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tyenne 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

80 mg/4 mL
200 mg/mL
400 mg/mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 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

L-arginine, L-histidine, L-lactic acide, sodium chloride, E 433, E 507 u/jew E 524, ilma għall-
injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Siringa waħda mimlija għal-lest
4 siringi mimlija għal-lest
12-il siringa mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

Tagħmlux fil-friża

Is-siringi mimlijin għal-lest jistgħu jinhażnu għal perjodu wieħed sa mhux aktar minn 14-il ġurnata f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.

Żomm is-siringi mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Data meta tnehhiet mill-frigġ: : / /

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tyenne 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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tyenne 162 mg għall-injezzjoni
tocilizumab
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

162 mg

6. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (BIL-KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 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

L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, E 433, E 507 u/jew E 524, ilma għall-
injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
Pinna waħda mimlija għal-lest
4 pinen mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیża
Il-pinen mimlijin għal-lest jistgħu jinħażnu għal perjodu wieħed sa mhux aktar minn 14-il ġurnata
f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.
Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Data meta tnehhiet mill-frigġ: / /

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kreoner-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tyenne 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 TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (BIL-KAXXA BLU) - Pakkett multiplu**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 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

L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, E 433, E 507 u/ew E 524, ilma għall-
injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
Pakkett multiplu: 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیża
Il-pinen mimlijin għal-lest jistgħu jinhażnu għal perjodu wiehed sa mhux aktar minn 14-il ġurnata
f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.
Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
Data meta tnehhiet mill-frigġ: / /

10. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tyenne 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 TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR KAXXA BLU) - Pakkett
multiplu**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tyenne 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

L-arginine, L-histidine, L-lactic acide, sodium chloride, E 433, E 507 u/jew E 524. ilma għall-
injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
4 pinen mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Il-pinen mimlijin għal-lest jistgħu jinhażnu għal perjodu wiehed sa mhux aktar minn 14-il ġurnata
f'temperatura ta' 30 °C jew inqas.
Żomm il-pinen mimlijin għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Data meta tnehhiet mill-frigg: / /

10. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

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

EU/1/23/1754/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Tyenne 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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Tyenne 162 mg injezzjoni
tocilizumab
Użu għal taħt il-ġilda

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

162 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tyenne 20 mg/mL, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tocilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

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

Barra dan il-fuljett, inti ser tinghata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek bżonn tkun taf qabel u waqt it-trattament b'Tyenne.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Tyenne u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Tyenne
3. Kif għandek tinghata Tyenne
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Tyenne
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Tyenne u għalxiex jintuża

Tyenne fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) msejja interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi imblukkata tista' titnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tyenne jgħin biex inaqqas sintomi bħal uġiġ u n-nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll itejjeb il-mod kif tagħmel ix-xogħol tiegħek ta' kuljum. Tyenne nwtera li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l-ghadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u li jtejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

- **Tyenne jintuża biex jittratta adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) attiva**, marda awtoimmuni, moderata sa severa, jekk terapija ta' qabel ma ħadmx tajjeb biżżejjed. Tyenne normalment jinghata flimkien ma' methotrexate. Madankollu, Tyenne jista' jinghata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhux adattat.
- Tyenne jista' jintuża wkoll biex jittratta adulti li ma kinux ittrattati b'methotrexate qabel, jekk għandhom artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva.
- **Tyenne jintuża biex jittratta tfal b'sJIA.** Tyenne jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq li għandhom **artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġ u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx. Tyenne jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA u jista' jinghata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **Tyenne jintuża biex jittratta tfal b'pJIA.** Tyenne jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq b'**artrite idjopatika poliartrikolari fiż-żgħar (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar. Tyenne jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA u jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew wahdu.
- **Tyenne jintuża biex jittratta adulti u tfal ta' età minn sentejn 'il fuq b'sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - cytokine release syndrome)** sever jew ta' periklu għall-ħajja, effett sekondarju f'pazjenti trattati b'terapiji taċ-ċelluli T b'riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - chimeric antigen receptor) użati biex jittrattaw ċerti tipi ta' kanċer.
- **Tyenne jintuża biex jittratta adulti bil-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19),** li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jehtiegu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Tyenne

M'għandekx tingħata Tyenne

- jekk inti **allergiku** għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni attiva severa.

Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-infermier li se jagħtik l-infuzjoni.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergici** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew ħafif, nefha tax-xofftejn jew raxx fil-ġilda waqt jew matul l-infuzjoni, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, dawk li jdumu għal tul qasir ta' żmien kif ukoll dawk fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflahx **għid lit-tabib tiegħek minnufih.** Tyenne jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li tirreaġixxi għall-infezzjonijiet u jekk ikollok diġà infezzjoni din tista' tmur għall-agħar jew jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulozi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Tyenne, it-tabib se jeżaminak għal sinjali u sintomi ta' tuberkulozi. Jekk sintomi ta' tuberkulozi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien mad-deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tyenne, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demmi biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement** (adult jew tifel/tifla), jew qed jippjana li jitlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha, speċjalment tfal, għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Tyenne, sakemm ma jkunx meħtieġ li t-trattament jibda b'mod urgenti. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jintużaw waqt li qed tirċievi Tyenne.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Tyenne.

- Jekk għandek **fatturi ta' riskju għal mard kardjovaskulari** bħal pressjoni tad-demm għolja u livelli tal-kolesterol għolja, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu sorveljati waqt li qed tirċievi Tylene.
- Jekk għandek **problemi** moderati sa severi **fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jissorveljak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tingħata Tylene, u waqt it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demm, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

Tylene mhuwiex irrakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sentejn.

Jekk tifel jew tifla ikollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demm), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jingħataw Tylene.

Mediċini oħra u Tylene

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra (jew jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jagħmlu dan, jekk huma l-pazjenti). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta. Tylene jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun teħtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi waħda 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 (bħal amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demm
- 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.

Rigward it-tilqim, jekk jogħġbok ara s-sezzjoni dwar it-twissijiet hawn fuq.

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, Tylene mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA jew pJIA.

Tqala u treddiġh

Tylene m'għandux jintuża waqt it-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 joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa 3 xhur wara t-trattament.

Waqfak it-treddiġh jekk se tingħata Tylene, u kellek lit-tabib tiegħek. Halli spażju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tylene 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.

Tyenne fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 0.24 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull mL. Dan huwa ekwivalenti għal 0.012% tal-konsum massimu rakkomandat fid-dieta ta' kuljum għal adult. Tyenne madankollu huwa dilwit f'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) jew ta' 4.5 mg/mL (0.45%) ta' sodium chloride għall-infużjoni. Dan għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti fuq dieta ta' sodium ikkontrollata.

Tyenne fih il-polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.8 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 80 mg/4 mL, 2 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 200 mg/10 mL, u 4 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 400 mg/20 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tingħata Tyenne

Din il-mediċina hija soġġetta għal riċetta medika ristretta mingħand it-tabib tiegħek.

Tyenne se **jingħatalek bħala dripp ġol-vina, minn tabib jew infermier**. Huma se jiddilwixxu s-soluzzjoni, jippreparaw l-infużjoni għal ġol-vini u jissorveljawk waqt u wara t-trattament.

Pazjenti adulti b'RA

Id-doża ta' Tyenne li ssoltu tingħata hija ta' 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 jżidha lura għal 8 mg/kg meta jkun xieraq.

L-adulti se jingħataw Tyenne darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vini) fuq medda ta' siegħa.

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

Id-doża tas-soltu ta' Tyenne tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija ta' 12-il mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem
- jekk tiżen 30 kg jew aktar: id-doża hija ta' 8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'sJIA se jingħataw Tyenne darba kull ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vina) fuq medda ta' siegħa.

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

Id-doża tas-soltu ta' Tyenne tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija ta' 10 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem
- jekk tiżen 30 kg jew aktar, id-doża hija ta' 8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'pJIA se jingħataw Tyenne darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni ġol-vina) fuq medda ta' siegħa.

Pazjenti b'CRS

Id-doża tas-soltu ta' Tyenne hija ta' ta' 8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen 30 kg jew aktar.

Id-doża hija ta' 12-il mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen inqas minn 30 kg.

Tyenne jista' jingħata waħdu jew flimkien ma' kortikosteroidi

Pazjenti bil-COVID-19

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

Jekk tinghata Tylene aktar milli suppost

Peress li Tylene jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li inti tiġi mogħti żżejjed. Madankollu jekk tinsab inkwetat, kellek lit-tabib tiegħek.

Jekk taqbeż doża ta' Tylene

Peress li Tylene jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li taqbeż doża. Madankollu jekk tinsab inkwetat, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tinghata Tylene

M'għandekx tieqaf tinghata Tylene qabel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, Tylene jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jsejtnu tal-inqas sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Tylene.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

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

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara l-infużjoni:

- diffikultà biex tiegħu n-nifs, tgħafis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wieċ

Jekk tinnota xi waħda minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **minnufih**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji

- deni u sirdiet
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffeja (sfurja tal-ġilda jew l-għajnejn)

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-demm (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-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)

- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- akkumulazzjoni ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi kif muri mit-testijiet tad-demmi (newtropenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fit-transaminases)
- żieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmi
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmi (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmi)

Effetti sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligħ, dijarea, stitikezza, uġiġħ fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmi (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergiċi fatali (anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffejra

Effetti sekondarji rari ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000

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

Tfal b'sJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'sJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, dijarea, għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi u enzimi tal-fwied oġħla.

Tfal b'pJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'pJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, uġiġħ ta' ras, thossok se tirremetti (tqalligħ) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 Tylene

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tyenne

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull kunjett ta' 4 mL fih 80 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 10 mL fih 200 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 20 mL fih 400 mg tocilizumab (20 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, polysorbat 80 (E 433), hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 524), ilma għall-injezzjonijiet. Dwar is-sodium u l-polysorbate 80, jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Tyenne fih is-sodium" u "Tyenne fih il-polysorbate 80" hawn fuq.

Kif jidher Tyenne u l-kontenut tal-pakkett

Tyenne huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar u bla kulur sa isfar ċar.

Tyenne huwa fornut bħala kunjetti li fihom 4 mL, 10 mL u 20 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Kull pakkett fih kunjett wieħed jew 4 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Ban Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Istruzzjonijiet għad-dilwizzjoni qabel l-ghoti

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari u bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Tyenne.

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

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

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

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

Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

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

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

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

Tyenne huwa għall-użu ta' darba biss.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Tyenne 162 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest tocilizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'Tyenne.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tyenne u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tyenne
3. Kif għandek tuża Tyenne
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tyenne
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Tyenne u għalxiex jintuża

Tyenne fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi imblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tyenne jintuża biex jitratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapija preċedenti ma ħadmx tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinix ittrattati qabel b'methotrexate.

Tyenne jgħin inaqas is-sintomi ta' RA bħal uġiġ u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll itejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. Tyenne nwtara li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l-għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u jtejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Tyenne ġeneralment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, Tyenne jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovdu demm

lir-ras u l-ghonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh ix-xedaq. Effetti jistgħu jinkludu puplesiji u għama.

Tyenne jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'ghonqok u f'dirghajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'mediċini msejha steroidi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dożi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' steroidi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-żieda ta' Tyenne mat-trattament ifisser li l-isteroidi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li l-GCA xorta tiġi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Tyenne 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 fiż-żgħar (pJIA - *polyarticular juvenile idiopathic arthritis*)** attiva. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

Tyenne jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tyenne

Tużax Tyenne

- jekk inti jew pazjent tifel jew tifla li tiehu hsieb intkom allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew pazjent tifel jew tifla li tiehu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lit-tabib. Tużax Tyenne.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża Tyenne.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, ħorriqija jew raxx fil-gilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgharraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiehu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-ghoti ta' Tyenne.
- 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 minnufih**. Tyenne jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreagixxi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqbdet infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek **tuberkulożi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Tyenne, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulożi. Jekk sintomi ta' tuberkulożi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu wġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jahdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tyenne, 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 jitlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Tyenne. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li wiehed ikun qed jirċievi Tyenne.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Tyenne.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju għal mard kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jehtieġ li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Tyenne.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tirċievi Tyenne t-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demem biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

Is-siringa mimlija għal-lest Tyenne mhix rakkomandata għall-użu fi tfal b'età inqas minn sena.

Tyenne m'għandux jingħata lil tfal b'sJIA (artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jingħataw Tyenne xorta waħda.

Mediċini oħra u Tyenne

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċina oħra. Tyenne jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun tehtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju (bħal amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulżjonijiet
- ciclosporin, użat biex irazzan is-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (bħal temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, Tyenne mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Tqala u treddigh

Tyenne m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx mehtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tyenne fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 0.9 mL, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Tyenne fih il-polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 0.8 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa ta' 162 mg/0.9 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Tyenne

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jiġi preskritt u jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Adulti b'RA jew GCA

Id-doża rakkomandata għal RA (artrite reumatojde) u GCA (artrite taċ-ċelloli ġganti) għall-adulti hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda) mogħtija darba fil-gimgha.

Tfal u adolexxenti b'sJIA (ta' età minn sena 'l fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tyenne tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull gimgha
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull gimgha

Tfal u adolexxenti b'pJIA (ta' età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża tas-soltu ta' Tyenne tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doża hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' siringa 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' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull gimgha

Tyenne jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tiegħek jistgħu jinjettaw Tyenne. Madankollu, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tista' tinjetta Tyenne inti stess. F'dan il-każ inti se tingħata taħriġ dwar kif tinjetta Tyenne inti stess. Il-ġenituri u l-persuni li jiehdu ħsieb lill-pazjent se jiksbu taħriġ dwar kif jinjettaw Tyenne għal pazjenti li ma jistgħux jinjettaw lilhom infushom, bħal tfal.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil pazjent minorenni li tiegħu ħsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-għoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuża Tyenne aktar milli suppost

Peress li Tyenne jingħata f'siringa mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti żżejjed. Madankollu, jekk tinsab inkwetat, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew tifel/tifla jew adolexxent b'sJIA jaqbżu jew jinsew jiehdu doża, huwa importanti ħafna li tuża Tyenne eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss tiegħek.

- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull gimgha tiegħek b'inqas minn 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' kull gimgha tiegħek b'inqas minn 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin skedat regolari tiegħek.
- Jekk tinsa tiegħu d-doża tiegħek b'aktar minn 7 ijiem jew jekk ma tkunx ċert meta għandek tinjetta Tyenne, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk tifel/tifla jew adolexxenti b'pJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża

Huwa importanti ħafna li tuża Tyenne eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u agħti d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari.
- Jekk doża tinqabeż b'7 ijiem jew aktar, jew jekk ma tkunx ċerta meta għandek tinjetta Tyenne, ċempel lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk tieqaf tuża Tyenne

M'għandekx tieqaf tuża Tyenne qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, Tyenne jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jsejtnu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tyenne.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

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

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **minnufih**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-gilda
- uġiġħ ta' stonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

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

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

Effetti sekondarji komuni ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw persuna waħda minn kull 10 jew aktar

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demm (*kolesterol*)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

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 tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-ghajnejn (konguntivite)
- uġiġh ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġh fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtuġh ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtropenija, 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 sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligħ, dijarea, stitikezza, uġiġh fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliwi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergiċi fatali (anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekondarji rari ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa 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 sekondarji addizzjonali fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal daww fl-adulti. Xi effetti sekondarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieher u griżmejn infjammati, uġiġh ta' ras, dardir (nawsja) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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 Tyenne

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 friġġ (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza.

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

Is-siringi mimlijin għal-lest jistgħu jinħażnu f'temperatur tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wieħed ta' mhux aktar minn 14-il ġurnata. Is-siringi mimlijin għal-lest jridu jiġu protetti mid-dawl, u mormijin jekk ma jintużawx fi żmien il-perjodu ta' 14-il ġurnata f'temperatura ambjentali (sa 30 °C) jew sad-data ta' skadenza originali, skont liema jiġi l-ewwel.

Tużax jekk il-medicina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa isfar ċar, 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 minnufih, biex tipprevjeni li l-medicina tinxef u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax minnufih wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Tylene

Is-sustanza attiva hi tocilizumab.

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, polysorbate 80 (E 433), hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 24), ilma għall-injezzjonijiet. Dwar is-sodium u l-polysorbate 80, jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Tylene fih is-sodium" u "Tylene fih il-polysorbate 80" hawn fuq.

Kif jidher Tylene u l-kontenut tal-pakkett

Tylene huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija ċara u bla kulur sa isfar ċar.

Tylene huwa fornut bħala siringa mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Kull pakkett fih siringa waħda, 4 jew 12-il siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

7 Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra dawn l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu qabel ma tuża s-siringa Tyenne mimlija għal-lest u kull darba li ggħib refill tar-riċetta.

Informazzjoni importanti

- Aqra l-Informazzjoni għall-Pazjent li hija pprovduta mas-siringa Tyenne mimlija għal-lest għal informazzjoni importanti li tehtieg tkun taf qabel ma tużaha.
- Qabel ma tuża s-siringa Tyenne mimlija għal-lest għall-ewwel darba, żgura li t-tabib tiegħek jurik jew lill-persuna li tiegħu hsiebek il-mod korrett biex tużaha. Innota li s-siringa tkun fi trej tal-plastik miftuħ.
- Persuni neqsin mid-dawl jew li għandhom problemi bil-vista m'għandhomx jużaw is-siringa Tyenne mimlija għal-lest mingħajr l-għajnuna ta' persuna mharrġa biex tuża s-siringa Tyenne mimlija għal-lest.
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew thassib.

Kif tahzen is-siringi Tyenne mimlija għal-lest

- Ahzen is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa originali tagħha fi frigġ bejn 2 °C u 8 °C.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Żomm is-siringa mimlija għal-lest fejn ma tintlaħaqx u ma jarawhiex it-tfal.

Tiffriżax Tyenne.

Tużax is-siringa Tyenne mimlija għal-lest jekk tkun giet iffriżata jew thalliet fid-dawl dirett tax-xemx għaliex dan tista' twassal għal mard.

Kif tuża s-siringa Tyenne mimlija għal-lest

- Dejjem injetta Tyenne billi tuża t-teknika li wriek it-tabib tiegħek.
- Is-siringa Tyenne mimlija għal-lest hija għal użu ta' doża waħda (darba waħda) biss.

Taqsamx is-siringa Tyenne mimlija għal-lest tiegħek ma' persuna oħra. Tista' tgħaddi infezzjoni lil persuna oħra jew tiegħu infezzjoni mingħandha.

- Is-siringa Tyenne mimlija għal-lest għandha protezzjoni tal-labra trasparenti li tgħatti l-labra wara li l-injezzjoni titlesta.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-kaxxa hija miftuħa jew bil-ħsara.

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk twaqqgħet fuq wiċċ iebes.

Is-siringa mimlija għal-lest tista' tkun miksura anke jekk int ma tistax tara l-ksur.

Tnehhix l-għatu tal-labra mis-siringa mimlija għal-lest sakemm ma tkunx lest biex tinjetta.

Tippruvax terġa' tuża s-siringa mimlija għal-lest billi dan jista' jwassal għal infezzjoni.

Vjaġġar bis-siringa Tyenne mimlija għal-lest

- Jekk mehtieg, pereżempju meta tivvjaġġa, is-siringa Tyenne mimlija għal-lesta tista' tinhażen f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) sa mhux aktar minn 14-il ġurnata.

- Armi Tylene li nżammet f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) u ma ntuzatx fi żmien 14-il gurnata.
- Meta tivvjaġġa fuq ajruplan, dejjem iċċekkja mal-linja tal-ajru u mat-tabib tiegħek dwar kif iġġorr medicina injettabbli miegħek. Dejjem gorr Tylene fil-bagalja li ttella' miegħek fuq l-ajruplan minhabba li ż-żona tal-bagalji tal-ajruplan tista' tkun kiesha hafna u Tylene jista' jiffriża.

Is-siringa Tylene mimlija għal-lest tiegħek

Qabel l-użu

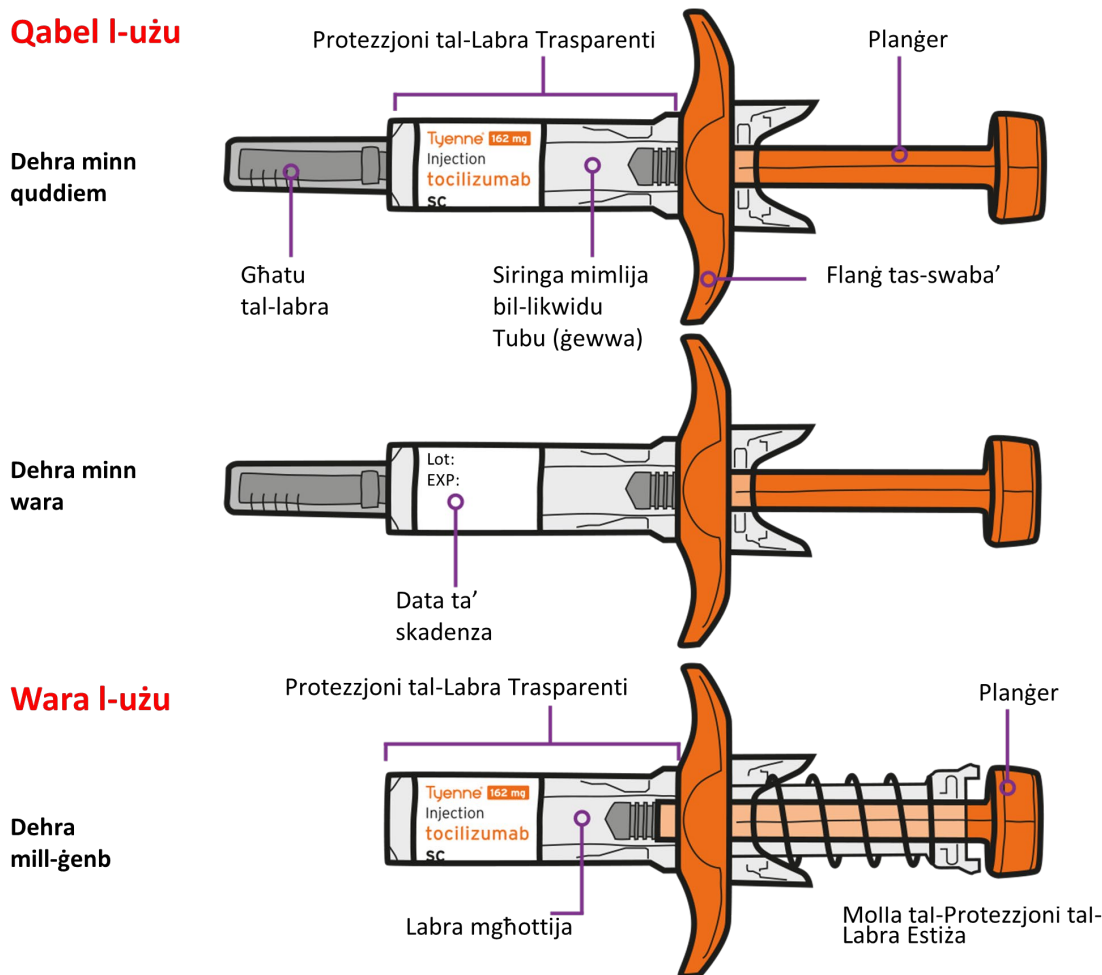


Figura A

Tippruvax tattiva l-protezzjoni tal-labra trasparenti qabel ma tinjetta.

PASS 1: Ipprepara għall-injezzjoni tiegħek

- 1.1 Ipprepara superfiċje ċatta u nadifa, bħal mejda jew wiċċ ta' bank, f'żona mdawwla sew.
- 1.2 Provvisti meħtieġa (**Figura B**):

- Imsejha tal-alkohol biex tnaddaf is-sit qabel l-injezzjoni
- Ballun tat-tajjar jew garża sterili biex tuża wara l-injezzjoni
- Kontenitur għall-oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu għar-rimi sikur tal-għatu tal-labra u s-siringa użata (ara **Pass 7** "Armi s-siringa tiegħek").

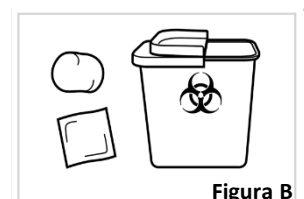
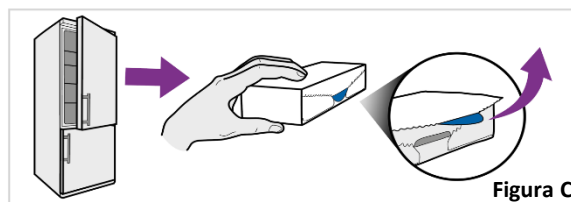


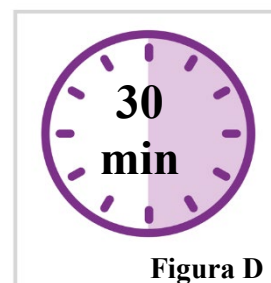
Figura B

1.3 Ohroġ il-kartuna b'Tyenne mill-frigġ u iftahha (Figura C).



1.4 Nehhi t-trej tal-plastik b'Tyenne mill-kaxxa. Qiegħed it-trej tal-plastik bis-siringa mimlija għal-lest fuq superfiċċi ċatta nadifa.

1.5 Halli s-siringa mimlija għal-lest fit-trej tal-plastik tagħha toqgħod f'temperatura tal-kamra għal mill-inqas 30 minuta qabel ma tużaha biex tippermetti li l-medicina tilhaq it-temperatura tal-kamra (Figura D). Jekk tinjetta medicina kiesha tista' tikkawża li l-injezzjoni tiegħek thossha skomda u jkun aktar diffiċli biex tagħfas il-plaġer 'il ġewwa.



Thaffifx il-proċess tat-tiżhin bi kwalunkwe mod, bħal f'microwave, jew billi tqiegħed is-siringa f'ilma jaħraq, jew fid-dawl dirett tax-xemx.

Tnehhix l-għatu tal-labra waqt li s-siringa Tyen mimlija għal-lest tiegħek tkun qed tilhaq it-temperatura tal-kamra.

1.6 Ipprepara u ċċekkja r-rekords tiegħek ta' siti preċedenti tal-injezzjoni. Dan jgħinek tagħżel is-siti tal-injezzjoni xieraq għal din l-injezzjoni (ara **Pass 8 "Irreġistra l-injezzjoni tiegħek"**).

PASS 2: Aħsel idejk

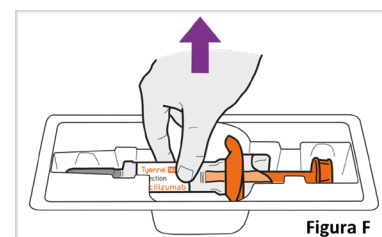
2.1 Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma u xxottahom sew b'xugaman nadif (Figura E).



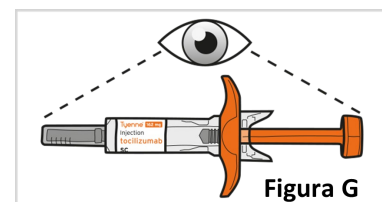
PASS 3: Iċċekkja s-siringa

Nehhi s-siringa Tyen mimlija għal-lesta mit-trej tal-plastik

- Qiegħed żewġt iswaba' fuq kull naha, fin-nofs tal-protezzjoni tal-labra trasparenti.
- Iġbed is-siringa mimlija għal-lest dritta 'l fuq u barra mit-trej (Figura F).



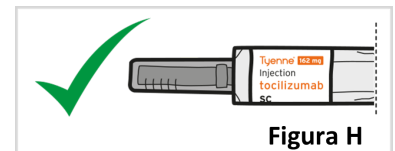
Terfax is-siringa mimlija għal-lesta mill-plaġer jew mill-għatu tal-labra. Jekk tagħmel dan tista' tikkawża ħsara lis-siringa mimlija għal-lesta jew tattiva l-protezzjoni tal-labra trasparenti.



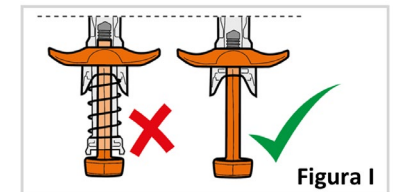
3.1 Iċċekkja s-siringa mimlija għal-lest biex tiżgura li:

- Is-siringa mimlija għal-lest, il-protezzjoni tal-labra trasparenti, u l-għatu tal-labra mhumiex imxaqqin jew bil-ħsara (Figura G).

- L-ghatu tal-labra huwa mqabbad sew (**Figura H**).



- Il-molla tal-protezzjoni tal-labra mhix estiża (**Figura I**)

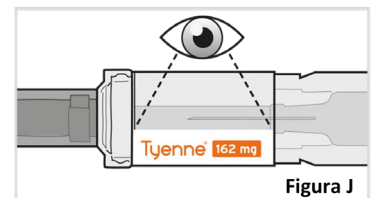


Tużax is-siringa jekk din turi xi sinjal ta' hsara. Jekk għandha l-hsara, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih u armi s-siringa fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu (ara **Pass 7** “Armi s-siringa tiegħek”).

3.2 Iċċekkja l-likwidu mit-tieqa trasparenti tas-siringa u żgura li:

- Il-likwidu huwa ċar u bla kulur sa isfar ċar, u mingħajr frak jew qxur (**Figura J**).

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk il-likwidu huwa mdardar, skulurit, fih il-frak jew qxur, jew juri xi sinjal ta' hsara. Jekk il-likwidu huwa mdardar, skulurit, fih il-frak jew qxur, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih u armi s-siringa fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu (ara **Pass 7** “Armi s-siringa tiegħek”).



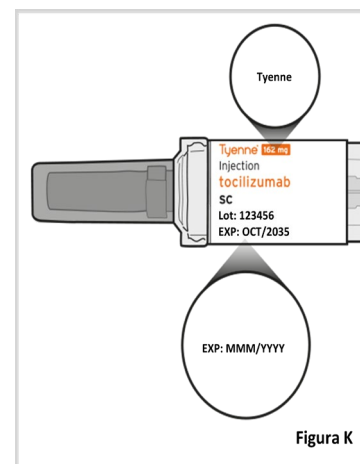
3.3 Iċċekkja t-tikketta fuq is-siringa mimlija għal-lest biex tiżgura li:

- L-isem fuq is-siringa mimlija għal-lest huwa Tyenne (**Figura K**).
- Id-data ta' skadenza (EXP:) fuq is-siringa mimlija għal-lesta ma tkunx għaddiet (**Figura K**).

Tużax is-siringa mimlija għal-lest jekk:

- L-isem fuq is-siringa mimlija għal-lest mhux Tyenne.
- Id-data ta' skadenza fuq is-siringa mimlija għal-lest għaddiet.

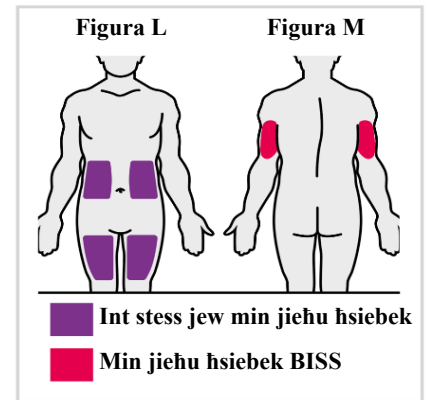
Jekk it-tikketta m'għandhiex Tyenne fuqha jew id-data ta' skadenza għaddiet, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih u armi s-siringa mimlija għal-lest fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu (ara **Pass 7** “Armi s-siringa tiegħek”).



PASS 4: Aghżel is-sit għall-injezzjoni

4.1 Aghżel is-sit għall-injezzjoni (**Figura L**):

- Il-parti ta' quddiem tal-koxox, jew
- In-naħa taż-żaqq (il-parti t'isfel tal-addome), minbarra ħames centimetri direttament madwar iż-żokkra.
- Jekk qed tinjetta lil xi hadd ieħor, tista' tuża l-parti ta' wara tad-driegħ (**Figura M**).



Tippruvax tuża l-parti ta' fuq tad-driegħ int stess. Injetta biss fis-siti murija.

4.2 Aghżel sit għall-injezzjoni differenti (mill-inqas 3 cm mill-aħħar zona fejn injettajt) għal kull injezzjoni ġdida biex tnaqqas il-ħmuri, l-irritazzjoni jew problemi oħra tal-ġilda.

Tinjettax f'zona li hija misluħa (sensittiva), imbengla, ħamra, iebsa, b'ċikatriċi jew fejn għandek stretch marks, għats jew tattoos.

Jekk għandek psorjasi, **tinjettax** f'leżjonijiet jew f'irqajja' ħomor, hoxnin, mtellgħin jew bil-qoxra.

PASS 5: Naddaf is-sit għall-injezzjoni

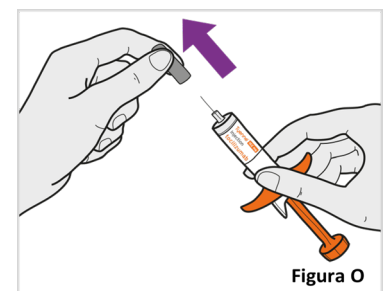
- 5.1 Imsaħ il-ġilda tas-sit għall-injezzjoni tiegħek b'imselħa tal-alkohol b'moviment ċirkolari biex tnaddfu (**Figura N**). Halli l-ġilda tinxef qabel tinjetta.
- Tonfohx jew tmiss is-sit għall-injezzjoni wara t-tindif.



PASS 6: Agħti l-injezzjoni tiegħek

6.1 Nehħi l-ġhati tal-labra

- Żomm is-siringa mimlija għal-lest mill-protezzjoni tal-labra trasparenti b'id wahda (**Figura O**).
- Uża l-id l-oħra biex tneħħi l-ġhatu tal-labra billi tigbed l-ġhatu 'l fuq (**Figura O**).



Iżżommx il-plaġer waqt li tneħħi l-ġhatu tal-labra.

Jekk ma tistax tneħħi l-ġhatu tal-labra, għandek issaqsi għall-ġajnuna mingħand min jiehu hsiebek jew ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

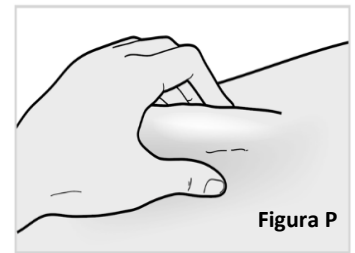
- Armi l-ġhatu tal-labra fil-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.

Għandu mnejn tara taqtir ta' likwidu fuq il-ponta tal-labra. Dan huwa normali u mhux se jaffettwa d-doża tiegħek.

Tmissx il-labra jew thalliha tmiss kwalunkwe superficji wara li tneħhi l-ghatu tal-labra, billi dan jista' jikkawża twaħhil aċċidentali tal-labra.

6.2 Oqros il-ġilda

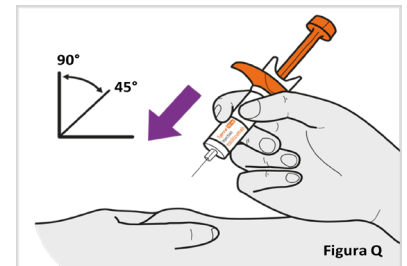
- Bil-id libera tiegħek, oqros bil-mod madwar iż-żona fejn qed taħseb biex tinjetta (mingħajr ma toqros jew tmiss iż-żona mnaddfa) u zommha b'mod sod biex tevita li tinjetta fil-muskolu (**Figura P**). Injezzjoni fil-muskolu tista' tikkawża skumdità.



6.3 Dahhal il-labra

Żomm is-siringa mimlija għal-lest bħal lapas.

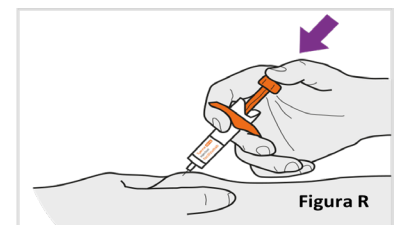
- B'moviment qasir u veloċi, dahhal il-labra kompletament ġewwa fil-ġilda maqrusa f'angolu ta' bejn 45° sa 90° (**Figura Q**). Agħti l-injezzjoni skont l-angolu li t-tabib qallek biex tuża.



Huwa importanti li tuża l-angolu korrett biex tiżgura li l-medicina titwassal taht il-ġilda (fit-tessut xahmi), jew l-injezzjoni tista' twegġa', u l-medicina tista' ma taħdimx.

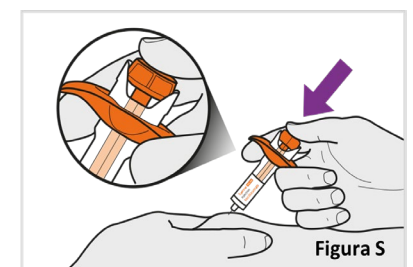
6.4 Injetta

- Uża s-saba' l-kbir biex bil-mod tagħfas il-plaġer kompletament 'l isfel (**Figura R**).



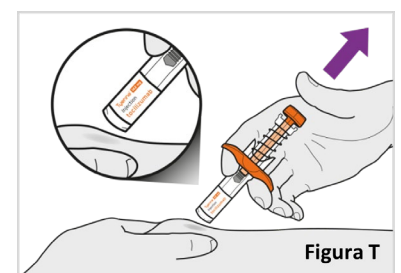
- Kompli aghfas 'l isfel fuq il-plaġer biex tagħti d-doża shiha sakemm ma tkunx tista' tagħfas aktar (**Figura S**).

Tigbidx il-labra barra mill-ġilda meta l-plaġer ikun inniżżel kompletament.



6.5 Lesti l-Injezzjoni

- Żomm is-siringa b'mod sod mingħajr ma ċcaqlaqha, fl-istess angolu li dahhalha.
- Bil-mod erħi s-saba' l-kbir minn fuq il-plaġer. Il-plaġer jibda tiela'. Is-sistema tas-sigurtà tneħhi l-labra mill-ġilda u tghatti l-labra (**Figura T**).
- Erħi l-ġilda maqrusa



Importanti: Ċempel lit-tabib minnufih jekk:

- Il-protezzjoni tal-labra trasparenti ma tghattix il-labra wara l-injettar.

Jekk tinjetta ammont żbaljat tal-medicina jista' jaffettwa t-trattament tiegħek.

Tergax tuża siringa anke jekk mhux il-medicina kollha ġiet injettata.

Tippruvax terġa' tghatti l-labra għax dan jista' jwassal għal korriment bit-twaħħil tal-labra.

6.6 Wara l-Injezzjoni

Jekk hemm demm jew likwidu fuq is-sit tal-injezzjoni, aghfas tajjara jew garża bil-mod fuq il-ġilda (**Figura U**). Tista' tuża stikka jekk meħtieġ.

Toghroxx is-sit tal-injezzjoni.



PASS 7: Armi s-siringa mimlija għal-lest użata

7.1 Qiegħed is-siringa użata tiegħek f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu wara li tużaha (**Figura V**).

Jekk m'għandek kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur tad-dar li huwa:

- Magħmul minn plastik heavy-duty;
- Jista' jingħalaq b'għatu li ma jittaqqabx u li jissikka sew; dan jipprevjeni li johorġu l-oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu,
- Wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- Li ma jnixxix, u
- B'tikketta xierqa li twissi dwar skart perikoluż fil-kontenitur.



Meta l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu jkun kważi mimli, teħtieġ li ssegwi l-linji gwida lokali tiegħek biex tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu. **Tarmix** siringi użati fl-iskart tad-dar tiegħek. **Tarmix** il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu fl-iskart tad-dar tiegħek sakemm il-linji gwida lokali tiegħek ma jippermettux dan.

Tirriċklax il-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.

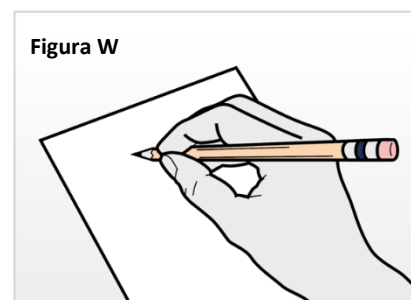
Żomm is-siringi Tienne mimlijin għal-lest u l-kontenitur għar-rimi f'post fejn ma jintlahqux u fejn ma jarawhomx it-tfal.

PASS 8: Irreġistra l-injezzjoni

8.1 Biex tiftakar meta u fejn tagħti l-injezzjoni li jmiss, iktib id-data, il-hin, u l-parti speċifika ta' ġismek fejn injettajt lilek innifsek. (**Figura W**).

Jista' jkun utli wkoll li tiktib xi mistoqsijiet jew thassib dwar l-injezzjoni, biex tkun tista' ssaqsi lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek mistoqsijiet jew thassib dwar is-siringa Tienne mimlija għal-lest tiegħek, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek li huwa familjari ma' Tienne.



Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

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

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'Tyenne.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Tyenne u għalxiex jintuża

Tyenne fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija involuta fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi imblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. Tyenne jintuża biex jittratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma kinux tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

Tyenne jgħin inaqas sintomi bħal uġiħ u nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. Tyenne nwtara li jittardja l-ħsara fil-kartilaġni u l-għadam tal-ġogi kkawżata mill-marda u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

Tyenne ġeneralment jingħata flimkien ma' mediċina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, Tyenne jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment dawk li jipprovd

demm lir-ras u l-ghonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh fix-xedaq. L-effetti jistgħu jinkludu puplesiji u għama.

Tyenne 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'dożi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' steroidi jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-żieda ta' Tyenne mat-trattament ifisser li l-isteroidi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li l-GCA xorta tiġi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis)** attiva, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

Tyenne 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 fiż-żgħar (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis)** attiva. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

Tyenne jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Tyenne

Tużax Tyenne

- jekk inti jew il-pazjent tifel/tifla li inti tiegħu kienet intkom allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew il-pazjent tifel/tifla li inti tiegħu kienet għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lil tabib. Tużax Tyenne.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Tyenne.

- 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 minnufih.**
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgharraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiegħu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-ghoti ta' Tyenne.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tflahx **għid lit-tabib tiegħek minnufih.** Tyenne jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreagixxi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqdbek infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek **tuberkulozi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda Tyenne, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulozi. Jekk sintomi ta' tuberkulozi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni hafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu wġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jahdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.

- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża Tyenne, 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 jitlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'Tyenne. Ċertu tipi ta' tilqim m'għandhomx jingħataw waqt li wieħed ikun qed jirċievi Tyenne.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata Tyenne.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju għal mard kardjovaskulari** bħal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jehtieg li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi Tyenne.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tirċievi Tyenne it-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demmm biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

Il-pinna mimlija għal-lest ta' Tyenne mhix rakkomandata għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena. Tyenne m'għandux jingħata lil tfal b'sJIA (artrite idjopatika sistemika fiż-żgħar) 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 dawn jistgħux jingħataw Tyenne xorta waħda.

Mediċini oħra u Tyenne

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra. Tyenne jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun tehtieg aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi waħda minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqu d-demmm
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulżjonijiet
- ciclosporin, użat biex irażżan s-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (eż. temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, Tyenne mhux rakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA, jew GCA.

Tqala u treddigh

Tyenne m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx mehtieg b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellem lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-tredidh jekk se tinghata Tyenne, u kellem lit-tabib tieghek. Halli distakk ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tieghek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk Tyenne jgħaddix fil-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Tyenne fih is-sodium

Dan il-prodott medicinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza ta' 0.9 mL, jigiifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

Tyenne fih il-polysorbate 80

Dan il-prodott medicinali fih 0.18 mg ta' polysorbate 80 f'kull pinna ta' 162 mg/0.9 mL, li huwa ekwivalenti għal 0.2 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergici. Ghid lit-tabib tieghek jekk għandek jew it-tifel/tifla tieghek għandu xi allergiji magħrufa.

3. Kif għandek tuza Tyenne

Dejjem għandek tuza din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jigi preskritt u jinbada minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjsi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Adulti b'RA jew GCA

Id-doza **rakkomandata** għal RA (artrite reumatojde) jew GCA (artrite b'ċelloli ġganti) għall-adulti kollha hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) mogħtija darba kull ġimgħa.

Adolexxenti b'sJIA (ta' età minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doza tas-soltu ta' Tyenne tiddependi mill-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) darba kull ġimagħtejn
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) darba kull ġimgħa

Adolexxenti b'pJIA (ta' età minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doza tas-soltu ta' Tyenne tiddependi mill-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) darba kull 3 ġimgħat
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija għal-lest waħda) darba kull ġimagħtejn.

Tyenne jinghata permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tieghek jistgħu jinnettaw Tyenne. Madankollu, it-tabib tieghek jista' jiddeciedi li inti tista' tinjetta Tyenne inti stess. F'dan il-każ inti se tinghata taħriġ dwar kif tinjetta Tyenne inti stess. Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu ħsieb lill-pazjent se jinghataw taħriġ dwar kif jinnettaw Tyenne għal pazjenti li ma jistgħux jinnettaw lilhom infushom.

Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lill-pazjent adolexxent li tiehu ħsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-ġoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuza Tyenne aktar milli suppost

Peress li Tyenne jinghata f'pinna mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tigi mogħti żżejjed. Madankollu, jekk tinsab inkwetat, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew adolexxent b'sJIA jaqbeż jew jinsa doża

Huwa importanti hafna li tuża Tyenne eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk tinsa tiehu d-doża ta' kull ġimgħa tiegħek fi żmien 7 ijiem, hu d-doża tiegħek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tiehu d-doża ta' kull ġimagħtejn tiegħek fi żmien 7 ijiem, injetta d-doża malli tiftakar u hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin regolari skedat tiegħek.
- Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' kull ġimgħa jew ta' kull ġimagħtejn b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert meta għandek tinjetta Tyenne, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk adolexxent b'pJIA jaqbeż jew jinsa doża

Huwa importanti hafna li tuża Tyenne eżatt kif preskritt mit-tabib. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u aġti d-doża li jkun imiss fil-hin regolari skedat.
- Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert meta għandek tinjetta Tyenne, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

Jekk tieqaf tuża Tyenne

M'għandekx tieqaf tuża Tyenne qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, Tyenne jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Effetti sekondarja jistgħu jsejtnu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' Tyenne.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

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

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
 - raxx, haqq, horriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ
- Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **minnufih**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-halq jew fuq il-ġilda
- uġiġh fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- għeja
- uġiġh addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

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

Effetti sekondarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw persuna waħda minn kull 10 jew aktar

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bhal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġu u uġiġh ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-dem (kolesterol)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Effetti sekundarji komuni:

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant' Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-ġhajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm kif muri mit-testijiet tad-demm (newtropenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fit-transaminases)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demm
- livelli baxxi ta' fibrinoġen fid-demm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demm)

Effetti sekundarji mhux komuni:

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100

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

Effetti sekundarji rari:

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- reazzjonijiet allergiċi fatali (anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekundarji rari hafna:

Dawn jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10 000

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

Effetti sekundarji addizzjonali fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

L-effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal dawk 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-demm.

Rapportar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Tyenne

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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 friġġ (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinen mimlijin għal-lest jistgħu jinħażnu f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) għal perjodu wieħed ta' mhux aktar minn 14-il ġurnata. Il-pinen mimlijin għal-lest jridu jiġu protetti mid-dawl, u mormija jekk ma tintużax fi żmien il-perjodu ta' 14-il ġurnata f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) jew sad-data ta' skadenza oriġinali, skont liema jiġi l-ewwel.

Tużax jekk il-mediċina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa isfar ċar, jew xi parti tal-pinna mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Il-pinna m'għandhiex titħawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda minnufih, biex tipprevjeni li l-mediċina tinxef u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax minnufih wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-buttuna ta' attivazzjoni l-virga tal-plaġer oranġjo ma tiċċaqraqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **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.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Tyenne

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-arginine, L-histidine, L-lactic acid, sodium chloride, polysorbate 80 (E 433), hydrochloric acid (E 507) u/jew sodium hydroxide (E 524), ilma għall-injezzjonijiet. Dwar is-sodium u l-polysorbate 80, jekk jogħġbok ara sezzjoni 2 "Tyenne fih is-sodium" u "Tyenne fih il-polysorbate 80" hawn fuq.

Kif jidher Tyenne u l-kontenut tal-pakkett

Tyenne huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija ċara u bla kulur sa isfar ċar.

Tyenne huwa fornut b'ħala pinna mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Kull pakkett fih pinna waħda jew 4 pinen mimlija għal-lest b'pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest. **Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Ban Homburg v.d.Hoehe
Il-Ġermanja

Manifattur

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Istruzzjonijiet dwar l-użu

Aqra dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni qabel ma tuża l-pinna Tyenne mimlija għal-lest tiegħek.

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu pprovduti mal-pinna Tyenne mimlija għal-lest qabel ma tibda tużaha u kull darba li ggħib refill. Jista' jkun hemm informazzjoni għida. Din l-informazzjoni ma tissostitwix li tikkonsulta t-tabib tiegħek dwar il-kundizzjoni jew it-trattament mediku tiegħek. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tuża l-pinna Tyenne mimlija għal-lest, jekk jogħgbok ċempel lit-tabib tiegħek.

Informazzjoni importanti

- Aqra l-informazzjoni għall-pazjent ipprovduta mal-pinna mimlija għal-lest tiegħek għal informazzjoni importanti li tehtieg tkun taf qabel ma tużaha.
- Qabel ma tuża l-pinna mimlija għal-lest għall-ewwel darba, żgura li t-tabib tiegħek jurik il-mod korrett kif tużaha.
- **Tippruvax** iżżarma l-pinna Tyenne mimlija għal-lest fi kwalunkwe hin.
- Dejjem injetta Tyenne fil-mod li għallmek it-tabib tiegħek.

Kif tuża l-pinna Tyenne mimlija għal-lest

- Il-pinna mimlija għal-lest hija għal awtoinjizzjoni jew għoti bl-għajnuna tal-persuna li tiehu ħsiebek.
- Il-pinna mimlija għal-lesta hija biex tintuża d-dar.
- **Meta tinjetta Tyenne, it-tfal jistgħu jinjettaw lilhom infushom jekk kemm it-tabib u l-persuna li tiehu ħsiebhom iqisu li dan huwa xieraq.**
- **Terġax** tuża l-pinna mimlija għal-lest. Il-pinna mimlija għal-lest hija għal użu ta' doża waħda (darba waħda) biss.
- **Taqsamx** il-pinna mimlija għal-lest tiegħek ma' persuna oħra. Għandu mnejn tgħaddi infezzjoni lil persuna oħra jew taqbdet infezzjoni mingħandha.
- **Tnehhix** l-għatu trasparenti tal-pinna mimlija għal-lest sakemm ma tkunx lest biex tinjetta.
- **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk din turi xi sinjali ta' ħsara jew jekk twaqqgħet.

Kif taħzen il-pinen Tyenne mimlija għal-lest

- Aħzen Tyenne fil-frigġ bejn 2 °C sa 8 °C.
- Aħzen il-pinen mimlija għal-lest mhux użati fil-kaxxa oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- **Tagħmlux fil-friza.** Jekk Tyenne jiffriża, armih f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.
- Żomm Tyenne 'il bogħod minn esponiment għas-sħana jew dawl dirett tax-xemx.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest fejn ma tintlaħaqx u ma jarawhiex it-tfal.
- Tyenne jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 30 °C) fil-kaxxa tiegħu għal mhux aktar minn 14-il ġurnata.

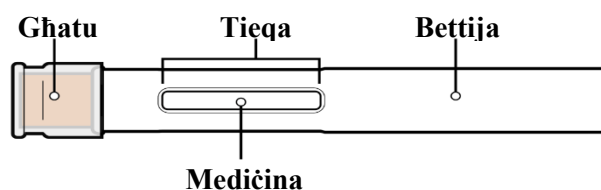
- Armi Tyenne f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu jew li ma jittaqqabx jekk ilu barra mill-frigġ għal aktar minn 14-il ġurnata. Ladarba jinħażen f'temperatura tal-kamra, tqegħdux lura fil-frigġ.

Vjaġġar bil-pinna Tyenne mimlija għal-lest

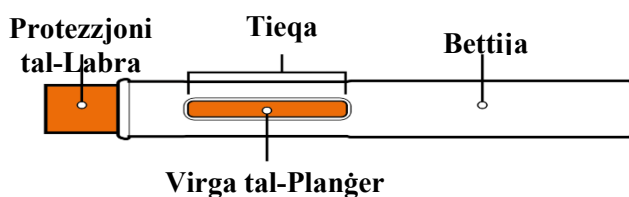
- Meta tivvjaġġa bl-ajruplan, dejjem iċċekkja mal-linja tal-ajru u mat-tabib tiegħek dwar kif iġġorr medicina injettabbli fuqek. Dejjem gorr Tyenne fil-bagalja li tiegħu miegħek minhabba li ż-żona tal-bagalji tal-ajruplan tista' tkun kiesha ħafna u Tyenne jista' jiffriża.

Il-pinna Tyenne mimlija għal-lest tiegħek

Qabel l-Użu



Wara l-Użu

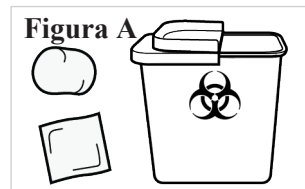


PASS 1: Ipprepara għall-injezzjoni tiegħek

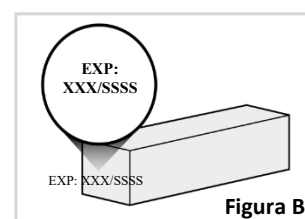
1.1 Ipprepara superfiċje ċatta u nadifa, bħal mejda jew wiċċ ta' bank, f'żona mdawla.

1.2 Iġbor il-provvisti li ġejjin (mhux inklużi) (ara **Figura A**):

- Tajjara jew garża sterili
- Mselħa tal-alkohol
- Kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu (ara Pass 8, "Armi l-pinna mimlija għal-lest tiegħek").



1.3 Nehhi l-kartuna li fiha l-pinna mimlija għal-lest mill-frigġ. **Iżzommx** il-pinna mimlija għal-lest tiegħek barra mill-frigġ għal aktar minn 14-il ġurnata mingħajr ma tużaha.



1.4 Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kaxxa biex tiżgura li d-data ma skadietx (ara **Figura B**).

Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza għaddiet.

1.5 Jekk se tiftaħ il-kartuna għall-ewwel darba, iċċekkja l-kartuna għal kwalunkwe sinjal ta' hsara.

Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk il-kartuna tidher li għandha l-**hsara** jew li donnu **nfethet**.

1.6 Iftaħ il-kartuna u nehhi pinna waħda mimlija għal-lest li tintuża darba. **Iżzommx** il-pinna mimlija għal-lest mill-ġħatu.

1.7 Erga' poġġi kwalunkwe pinna mimlija għal-lest li jifdal fil-kartuna ġol-frigġ.

1.8 Qieghed il-pinna mimlija għal-lest fuq is-superfiċje ppreparat għal 45 minuta qabel tuża biex il-mediċina fil-pinna mimlija għal-lest tilhaq it-temperatura tal-kamra (ara **Figura C**).

Nota: Jekk ma tagħmilx dan, l-injezzjoni tiegħek tista' tinħass skomda u tista' tiegħu aktar ħin biex tinjetta.

Issaħħanx b'xi mod ieħor, bħal f' microwave, ilma jaħraq, jew dawl tax-xemx dirett.

Tnehhix l-għatu trasparenti tal-pinna mimlija għal-lest sakemm ma tkunx lest biex tinjetta biex tevita korrimment.

Żomm Tyenne fejn ma jintlahaqx mit-tfal.

PASS 2: Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest tiegħek

2.1 Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest biex tiżgura li mhix imxaqqa jew bil-ħsara (ara **Figura D**).

Tużax jekk il-pinna mimlija għal-lest turi sinjali ta' ħsara jew jekk twaqqgħet.

2.2 Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest biex tiżgura li:

- L-isem fuq il-pinna mimlija għal-lest huwa **Tyenne**
- Id-data ta' skadenza (EXP) fuq il-pinna mimlija għal-lest ma għaddietx (ara **Figura E**).

Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk l-isem fuq it-tikketta mhux Tyenne jew id-data ta' skadenza fuq it-tikketta għaddiet.

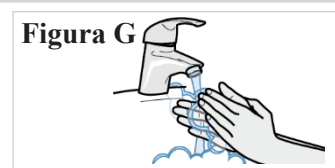
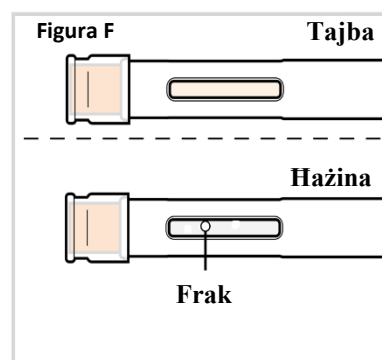
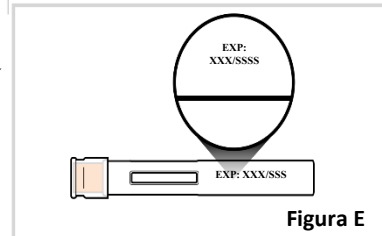
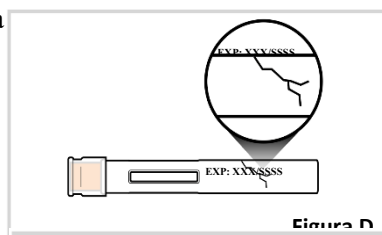
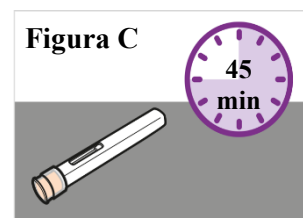
2.3 Agħti ħarsa lejn il-mediċina fit-tieqa. Żgura li hija **ċara u bla kulur sa isfar ċar** u li ma fihex qxur jew frak (ara **Figura F**).

Nota: Bżieżaq tal-arja fil-mediċina huma normali.

Tinjettax jekk il-likwidu huwa mdardar, skulurit, jew għandu boċċi jew frak fih minħabba li jista' ma jkunx sigur biex jintuża.

PASS 3: Aħsel idejk

3.1 Aħsel idejk sew bl-ilma u s-sapun, imbagħad ixxottahom b'xugaman nadif (ara **Figura G**).



PASS 4: Aghżel is-sit tal-injezzjoni

4.1 Jekk se tagħti l-injezzjoni lilek innifsek, tista' tuża:

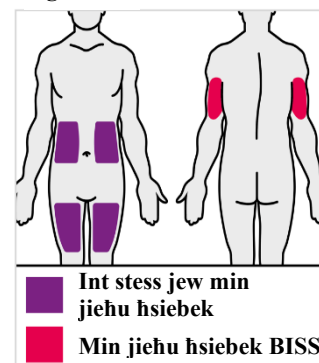
- Il-parti ta' quddiem tal-koxxa
- L-addome, żlief madwar 5 cm madwar iż-żokkra
- Jekk min jieħu ħsiebek se jagħtik l-injezzjoni, jista' juża l-parti esterna ta' fuq tad-driegħ (ara **Figura H**).

Nota: Aghżel sit differenti għal kull injezzjoni biex tnaqqas il-ħmura, l-irritazzjoni jew problemi oħra tal-ġilda.

Tinjettax f'zona li hija misluha (sensittiva), imbengla, ħamra, iebsa, bil-qoxra jew fejn għandek leżjonijiet, għats, ċikatriċi jew stretch marks jew tattoos.

Tużax il-pinna mimlija għal-lest minn ġol-ħwejjeg.

Figura H



PASS 5: Naddaf is-sit għall-injezzjoni

5.1 Imsaħ il-ġilda fejn tixtieq tinjetta b'imselha tal-alkoħol biex tnaddafha (ara **Figura I**). Halli l-ġilda tinxef.

Tonfohx fuq is-sit jew tmissu wara t-tindif.

Figura I



PASS 6: Agħti l-injezzjoni tiegħek

6.1 Meta tkun lest biex tinjetta, zomm il-pinna mimlija għal-lest b'id waħda bl-ghatu trasparenti fuq nett, tippona dritt 'il fuq.

Bl-id l-oħra, iġbed l-ghatu trasparenti b'mod sod mingħajr ma ddawru (ara **Figura J**).

Nota: Uża l-pinna mimlija għal-lest **minnufih** wara li tneħhi l-ghatu biex tevita l-kontaminazzjoni.

Tippruvax terġa' tpoġġi l-ghatu fuq il-labra fi kwalunkwe hin, anke wara li tlesti l-injezzjoni.

Tmissx l-ghatu tal-labra (il-parti oranġjo li tinsab fil-ponta tal-pinna mimlija għal-lest) minhabba li dan ji sta' jikkawża tingiża aċċidentali bil-labra.

6.2 Armi l-ghatu trasparenti.

6.3 Dawwar il-pinna mimlija għal-lest biex il-protezzjoni oranġjo tal-labra tippona 'l isfel.

6.4 Qiegħed idejk fuq il-pinna mimlija għal-lest biex tkun tista' tara t-tieqa.

6.5 Qiegħed il-pinna mimlija għal-lest mal-ġilda tiegħek f'angolu ta' 90 grad (dritta) (ara **Figura K**).

Nota: Biex tiżgura li tinjetta taħt il-ġilda (fit-tessut tax-xaħam), **iżzommx** il-pinna mimlija għal-lesta angolata.

Figura J

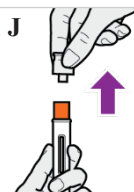


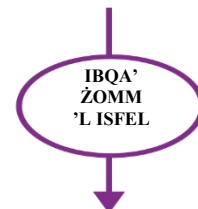
Figura K



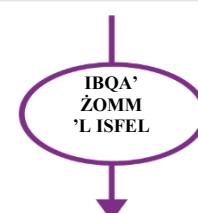
Nota: **Mhux** mehtieg li toqros il-ġilda.

Sabiex tiżgura li tinjetta d-doża shiha, aqra l-passi kollha minn 6.6 sa 6.9 qabel tibda:

6.6 B'moviment wieħed, aghfas il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod mal-ġilda tiegħek sakemm tisma' **l-ewwel klikk**. Il-virga tal-plaġer oranje tghaddi mit-tieqa waqt l-injezzjoni (dan ifisser li l-injezzjoni bdiet) (ara **Figura L**).



6.7 STENNA u żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-post sakemm tisma' **t-tieni klikk**. Dan jista' jiehu sa 10 sekondi. Kompli ŻOMM (ara **Figura M**).



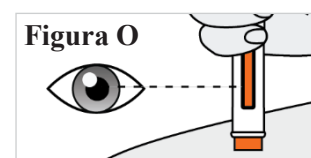
6.8 Stenna u ibda għodd sa 5 bil-mod wara li tisma' t-tieni klikk. Kompli ŻOMM il-pinna mimlija għal-lest fil-post biex tiżgura li tinjetta doża shiha (ara **Figura N**).

Tgħolli il-pinna mimlija għal-lest sakemm int ċert li għaddew 5 sekondi, u l-injezzjoni hija lesta.



6.9 Waqt li żżomm il-pinna mimlija għal-lest fil-post, iċċekkja t-tieqa biex tiżgura li l-virga tal-plaġer oranje tidher kompletament fit-tieqa, u li m'għadhiex tiċċaqlaq (ara **Figura O**).

Nota: Jekk il-virga tal-plaġer oranje ma niżlitx kompletament jew int temmen li ma hadtx l-injezzjoni shiha, ċempel lit-tabib tiegħek. **Tippruvax** tirrepeti l-injezzjoni bil-pinna mimlija għal-lest.

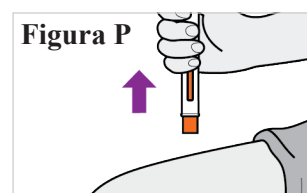


PASS 7: Nehhi l-pinna mimlija għal-lest u iċċekkja

7.1 Meta l-injezzjoni titlesta, għolli l-pinna mimlija għal-lest dritt 'il fuq mill-ġilda tiegħek (ara **Figura P**).

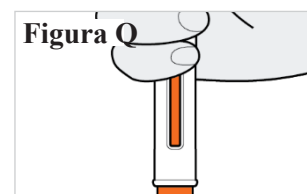
Nota: Il-protezzjoni tal-labura se tizzerrżaq 'l isfel u tghatti l-labura.

Tergax tghatti l-pinna mimlija għal-lest.



7.2 Iċċekkja t-tieqa biex tiżgura li l-virga tal-plaġer oranje niżlet 'l isfel kompletament (ara **Figura Q**).

Nota: Jekk il-virga tal-plaġer oranje ma niżlitx 'l isfel kompletament jew int temmen li ma hadtx l-injezzjoni shiha, ċempel lit-tabib tiegħek. **Tippruvax** tirrepeti l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest ġdida.



7.3 Jekk tara xi demm fis-sit tal-injezzjoni, aghfas garża jew tadjara mal-ġilda sakemm id-dmija tieqaf (ara **Figura R**).

Toghroxx is-sit tal-injezzjoni.



PASS 8: Armi l-pinna mimlija għal-lest tiegħek

8.1 Qiegħed il-pinna mimlija għal-lest użata tiegħek f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu wara li tużaha (ara **Figura S**).

Tergax tqiegħed l-għatu trasparenti fuq il-pinna mimlija għal-lest.

Tarmix il-pinna mimlija għal-lest tiegħek fl-iskart tad-dar tiegħek.

Tergax tuża l-pinna mimlija għal-lest.

Jekk **m'għandekx** kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu, tista' tuża kontenitur tad-dar li huwa:

- magħmul minn plastik heavy-duty,
- jista' jingħalaq b'għatu li ma jistax jittaqab u li jissikka sew, fejn l-oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu ma jkunux jistgħu joħorġu,
- wieqaf u stabbli waqt l-użu,
- ma jistax inixxi, u
- b'tikketta xierqa biex twissi li hemm skart perikoluż fil-kontenitur.

Meta l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu jkun kważi mimli, tehtieg li ssegwi l-linji gwida lokali tiegħek għall-mod korrett biex tarmi l-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.

Tarmix il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu fl-iskart tad-dar tiegħek sakemm il-linji gwida lokali tiegħek ma jippermettux dan.

Tirriċklax il-kontenitur użat tiegħek għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu.

Dejjem zomm il-kontenitur għar-rimi ta' oġġetti bil-ponta u li jaqtgħu fejn ma jintlahaqx mit-tfal.



PASS 9: Irreġistra l-injezzjoni tiegħek

9.1 Irreġistra d-data u s-sit tal-injezzjoni tiegħek (ara **Figura T**).

Nota: Dan jgħinek tiftakar meta u fejn għandek tiegħu l-injezzjoni li jmiss tiegħek.

