|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Avtozma, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000287521).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avtozma> |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de concentrat conţine tocilizumab\* 20 mg.

Fiecare flacon conţine tocilizumab\* 80 mg în 4 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conţine tocilizumab\* 200 mg în 10 ml (20 mg/ml).

Fiecare flacon conţine tocilizumab\* 400 mg în 20 ml (20 mg/ml).

\* anticorp monoclonal umanizat IgG1 anti-receptor uman al interleukinei-6 (IL-6), obţinut prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipien(ți cu efect cunoscut:

*Polisorbat*

Fiecare flacon de 80 mg conţine polisorbat 80 2,0 mg.

Fiecare flacon de 200 mg conţine polisorbat 80 5,0 mg.

Fiecare flacon de 400 mg conţine polisorbat 80 10,0 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Soluţie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal.

**4. DATE CLINICE**

## 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

 tratamentul pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă şi progresivă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

 tratamentul pacienţilor adulţi cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La aceşti pacienţi, Avtozma poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că Avtozma scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic şi îmbunătăţeşte funcţia fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Boala Coronavirus 2019 (COVID-19)

Avtozma este indicat pentru tratamentul bolii Coronavirus 2019 (COVID-19) la adulții cărora li se administrează corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Avtozma este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 2 ani şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici. Avtozma poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 2 ani şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Avtozma poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

Avtozma este indicat pentru tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (*chimeric antigen receptor T cell*, CAR-T), sever sau care pune viaţa în pericol, la pacienţi adulţi sau copii şi adolescenţi cu vârsta de 2 ani sau peste.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul trebuie iniţiat de un medic cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul PR, COVID-19, AIJs, AIJp sau SEC.

Pentru pungile de perfuzie fabricate din clorură de polivinil (PVC), trebuie utilizate pungi de perfuzie fără di(2-etilhexil)ftalat (fără DEHP).

Tuturor pacienţilor trataţi cu Avtozma trebuie să li se dea un Card de atenţionare pentru pacienţi.

Doze

Pacienţii cu PR

Doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de patru săptămâni.

Pentru persoanele cu greutate corporală peste 100 kg, nu sunt recomandate doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 5.2).

În studiile clinice nu au fost evaluate doze mai mari de 1,2 g (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator | Acţiune |
| > 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce doza de Avtozma la 4 mg/kg sau se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).  Se reîncepe tratamentul cu 4 mg/kg sau 8 mg/kg, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x faţă de LSN  (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4). | Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x faţă de LSN  Pentru creşteri persistente > 3 x LSN, tratamentul cu Avtozma se opreşte. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub 2 x 109/l.

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/ l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Menţinerea dozei. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/ l, se reîncepe tratamentul cu Avtozma la doze de 4 mg/kg şi se creşte la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/ μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/ μl, se reîncepe tratamentul cu Avtozma la doze de 4 mg/kg şi se creşte la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

Pacienți cu COVID-19

Pentru tratamentul COVID-19, schema terapeutică recomandată la pacienţii tratați cu corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică este reprezentată de administrarea unei singure perfuzii intravenoase, pe parcursul a 60 de minute, cu doza de 8 mg/kg, vezi pct. 5.1. Dacă semnele sau simptomele clinice se agravează sau nu se ameliorează după prima doză, se poate administra o perfuzie suplimentară cu Avtozma 8 mg/kg. Intervalul dintre cele două perfuzii trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

La persoanele a căror greutate corporală este mai mare de 100 kg, dozele care depășesc 800 mg per perfuzie nu sunt recomandate (vezi pct. 5.2).

Administrarea Avtozma nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 care prezintă unul dintre următoarele rezultate anormale ale testelor de laborator:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tipul analizei de laborator | Valori de laborator | Acţiune |
| Enzime hepatice | ≥10 x LSN | Nu se recomandă administrarea de Avtozma. |
| Număr absolut de neutrofile | < 1 x 109 /l |
| Număr de trombocite | < 50 x 103 /μl |

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) (adulţi şi copii şi adolescenţi)

Doza recomandată pentru tratamentul SEC, administrat sub formă de perfuzie intravenoasă pe parcursul a 60 de minute, este de 8 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mare de sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Avtozma poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi.

Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire clinică a semnelor şi simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de Avtozma. Intervalul de timp dintre dozele consecutive trebuie să fie de cel puţin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depăşesc 800 mg de perfuzie la pacienţii cu SEC.

Pacienţii cu SEC sever sau care pune în pericol viaţa prezintă frecvent citopenii sau valori ALT sau AST crescute pe fondul malignităţii asociate, anterior chimioterapiei de limfodepleţie sau apariţiei SEC.

Grupe speciale de pacienţi

*Copii şi adolescenţi*

*Pacienţii cu AIJs*

La pacienţii cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutăţii corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutăţii corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranţa şi eficacitatea Avtozma administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienţii cu AIJs, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza concomitentă de MTX şi/sau alte medicaţii trebuie modificată sau administrarea acesteia oprită şi doza de tocilizumab întreruptă până ce situaţia clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecţiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator | Acţiune |
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x faţă de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x faţă de LSN. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/ l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Se menţine doza. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/ l, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| **Valori de laborator (celule x 103/ μl)** | **Acţiune** |
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/ μl, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Date clinice sunt insuficiente pentru a evalua impactul reducerii dozei de tocilizumab la pacienţii cu AIJs, care au prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator.

Datele disponibile arată că îmbunătăţirea clinică este observată în decurs de 6 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătăţire în acest interval de timp.

*Pacienţii cu AIJp*

La pacienţii cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, sau de 10 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mică de 30 kg. Doza trebuie calculată la fiecare administrare, pe baza greutăţii corporale a pacientului. O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutăţii corporale a pacientului pe parcursul timpului.

Siguranţa şi eficacitatea Avtozma administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienţii cu AIJp, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent şi/sau alte medicaţii trebuie modificată sau administrarea acesteia oprită şi doza de tocilizumab întreruptă până ce situaţia clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecţiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acţiune |
| --- | --- |
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x faţă de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x faţă de LSN. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Se menţine doza. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/ l, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/ μl, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJp din cauza rezultatelor  anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea dozei de tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienţii cu AIJp.

Datele disponibile arată că îmbunătăţirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reconsiderată la un pacient care nu manifestă nicio îmbunătăţire în acest interval de timp.

*Vârstnici*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii vârstnici > 65 de ani.

*Insuficienţă renală*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară. Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală moderată până la severă (vezi pct. 5.2). Funcţia renală trebuie atent monitorizată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică*

Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Mod de administrare

La pacienţii cu PR, AIJs, AIJp, SEC și COVID-19, după diluare, Avtozma trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră.

Pacienţii cu PR, AIJs, AIJp, SEC și COVID-19 cu greutate ≥ 30 kg

Avtozma trebuie diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluţie sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Pacienţii cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate < 30 kg

Avtozma trebuie diluat până la un volum final de 50 ml, cu o soluţie sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucţiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Dacă apar semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, se reduce viteza de perfuzare sau se oprește perfuzia și se administrează imediat medicamente adecvate/tratament de susținere, vezi pct. 4.4.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţii active, severe, cu excepția COVID-19 (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

*Trasabilitate*

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi seria de fabricaţie a medicamentului administrat trebuie clar înregistrată.

Pacienţii cu PR, AIJp și AIJs

*Infecţii*

La pacienţii cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecţii grave şi uneori infecţii letale (vezi pct. 4.8, Reacţii adverse). Tratamentul cu Avtozma nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienţii la care apar infecţii grave, până când infecţia este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Avtozma la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.

La pacienţii care urmează tratament biologic, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării la timp a infecţiilor grave, deoarece semnele şi simptomele inflamaţiei acute pot fi diminuate, asociate cu supresia reactanţilor de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecţie, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumabului asupra proteinei C-reactive (PCR) şi a neutrofilelor, cât şi semnele şi simptomele infecţiei. Pacienţii (incluzând copiii mai mici cu AIJs sau AIJp care pot să comunice mai greu simptomele lor) şi părinţii/reprezentanţi legali ai pacienţilor cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiţi să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome ce sugerează o infecţie, pentru a se asigura o evaluare promptă şi iniţierea unui tratament adecvat.

*Tuberculoză*

Aşa cum este recomandat şi pentru alte tratamente biologice, pacienţii cu PR, AIJs şi AIJp trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariţiei rezultatelor fals negative la intradermoreacţia la tuberculină şi la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau imunodeprimaţi.

Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu Avtozma apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

*Reactivare virală*

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienţii cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluşi din studiu.

*Complicaţii ale diverticulitei*

Cazurile de perforaţie diverticulară, apărute ca o complicaţie a diverticulitei au fost raportate mai puţin frecvent la pacienţii cu PR care au urmat tratamentul cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Avtozma trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită. Pacienţii care prezintă simptome ce indică un risc potenţial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia şi/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluaţi prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei ce poate fi asociată cu perforaţia gastro-intestinală.

*Reacţii de hipersensibilitate*

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea perfuziei cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacţii pot fi mai severe şi potenţial letale la pacienţii care au prezentat reacţii de hipersensibilitate în timpul perfuziilor administrate anterior, chiar dacă li s-a administrat premedicaţie cu steroizi şi antihistaminice. În cazul apariţiei reacţiilor anafilactice în timpul tratamentului cu Avtozma, trebuie să fie disponibil un tratament adecvat pentru administrare imediată. Dacă apare o reacţie anafilactică sau alte reacţii de hipersensibilitate grave/reacţii grave asociate perfuziei, administrarea de Avtozma trebuie oprită imediat şi tratamentul cu Avtozma trebuie întrerupt definitiv.

*Boală hepatică activă şi insuficienţă hepatică*

Tratamentul cu tocilizumab, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice, prin urmare se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu tocilizumab la pacienţii cu boală hepatică activă sau insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

*Hepatotoxicitate*

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare şi moderate ale valorilor transaminazelor hepatice(vezi pct. 4.8). O creştere a frecvenţei de apariţe a valorilor crescute a fost observată atunci când tocilizumab a fost administrat în asociere cu medicamente potenţial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcţiei hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienţii tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos, inclusiv insuficienţă hepatică acută, hepatită şi icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Avtozma la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu PR, AIJp și AIJs, având valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.

La pacienţii cu PR, AIJs şi AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întrerupererea tratamentului cu Avtozma, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Pentru creşteri ale valorilor ALT sau AST > 3–5 x LSN, confirmate prin teste repetate, tratamentul cu Avtozma trebuie întrerupt.

*Tulburări hematologice*

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile şi trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienţii care au fost trataţi anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Iniţierea tratamentului nu este recomandată la pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, dacă aceştia prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) sub 2 x 109/l. Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu tocilizumab la pacienţi cu număr scăzut de trombocite (şi anume, numărul trombocitelor sub 100 x 103/μl). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienţii cu PR, AIJp și AIJs, care ajung la un NAN < 0,5 x 109/l sau un număr al trombocitelor < 50 x 103/μl.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariţie a infecţiilor grave, deşi, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat o asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor şi apariţia infecţiilor grave.

La pacienţii cu PR, neutrofilele şi trombocitele trebuie să fie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN şi a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienţii cu AIJs şi AIJp, neutrofilele şi trombocitele trebuie să fie monitorizate în momentul celei de-a doua perfuzii şi ulterior, conform cu regulile de bună practică în studiul clinic, vezi pct. 4.2.

*Parametri lipidici*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate creşteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) şi trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienţilor nu au prezentat creşteri ale indicilor aterogeni, iar creşterile colesterolului total au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiante.

La pacienţii cu PR, AIJs şi AIJp, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Pacienţii trebuie instruiţi în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

*Tulburări neurologice*

Medicii trebuie să fie atenţi la simptomele care indică un risc potenţial pentru declanşarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potenţialul de apariţie a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

*Malignitate*

Riscul de malignitate este crescut la pacienţii cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot creşte

riscul de malignitate.

*Vaccinări*

Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate simultan cu tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienţii adulţi cu PR trataţi cu tocilizumab şi MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficace atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât şi la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienţii trataţi doar cu MTX. Înainte de iniţierea tratamentului cu Avtozma, se recomandă ca toţi pacienţii, în special pacienţii cu AIJs şi AIJp, să fie aduşi la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii şi iniţierea tratamentului cu Avtozma trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

*Risc cardiovascular*

Pacienţii cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

*Asocierea cu antagonişti ai TNF*

Nu există experienţă în utilizarea Avtozma cu antagonişti ai TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienţii cu PR, AIJs sau AIJp. Nu se recomandă administrarea Avtozma în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu COVID-19

 Eficacitatea Avtozma nu a fost stabilită în tratamentul COVID-19 la pacienții care nu prezintă valori crescute ale PCR, vezi pct. 5.1.

 Avtozma nu trebuie administrat la pacienții cu COVID-19 care nu sunt tratați cu corticosteroizi sistemici, deoarece la acest subgrup nu poate fi exclusă o creștere a mortalității, vezi pct. 5.1.

*Infecții*

La pacienții cu COVID-19, Avtozma nu trebuie administrat în cazul în care aceștia au concomitent oricare altă infecție activă severă. Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Avtozma la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu, diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.

*Hepatotoxicitate*

Pacienții spitalizați cu COVID-19 pot avea valori serice crescute ale ALT sau AST. Insuficiența multiorgan cu implicare hepatică este recunoscută ca o complicație severă a COVID-19. Decizia de a administra tocilizumab trebuie să țină cont de balanța între beneficiul potențial al tratării COVID-19 și riscurile potențiale ale tratamentului acut cu tocilizumab. La pacienții cu COVID-19 cu valori serice ale ALT sau AST crescute peste 10 x LSN, nu se recomandă administrarea tratamentului cu Avtozma. La pacienții cu COVID-19, valorile serice ale ALT/AST trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard.

*Tulburări hematologice*

Nu se recomandă administrarea tratamentului la pacienții cu COVID-19 care au dezvoltat valori ale NAN < 1 x 109 /l sau cu număr de trombocite < 50 x 103 /μl. Valorile neutrofilelor și ale trombocitelor trebuie monitorizate în conformitate cu practicile clinice standard, vezi pct. 4.2.

Copii şi adolescenţi

*Pacienţii cu AIJ*s

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viaţa în pericol şi care se poate dezvolta la pacienţii cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienţi în timpul unui episod activ de SAM.

Excipienţi cu efect cunoscut:

*Polisorbat*

Fiecare flacon a 80 mg conţine polisorbat 80 2,0 mg.

Fiecare flacon a 200 mg conţine polisorbat 80 5,0 mg.

Fiecare flacon a 400 mg conţine polisorbat 80 10,0 mg.

Polisorbații pot provoca reacții alergice. Pacienții cu alergie la polisorbați nu trebuie să ia acest medicament.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de tocilizumab 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaţionale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamaţia cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenţi de citokine, cum este tocilizumab.

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienţii cu PR, concentraţiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentraţie similară sau uşor mai mare decât cea observată la subiecţii sănătoşi.

Atunci când se iniţiază sau se opreşte tratamentul cu tocilizumab, pacienţii trataţi cu medicamente care sunt ajustate individual şi metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariţiei sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizaţi, deoarece poate fi necesară creşterea dozelor pentru menţinerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumabului asupra activităţii CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului lung de înjumătăţire (t1/2) prin eliminare.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficiente în timpul tratamentului şi timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumab la femeile gravide. Un studiu la animale a evidenţiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial la oameni este necunoscut.

Avtozma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Există informaţii insuficiente cu privire la excreţia tocilizumabului în laptele animalelor. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Avtozma, trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu tocilizumab.

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Tocilizumab are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameţeli)

## 4.8 Reacţii adverse

Sumarul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent (care au apărut la ≥ 5% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu DMARD pentru PR, AIJs, AIJp și SEC) au fost infecţii ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială şi valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecţii grave, complicaţii ale diverticulitei şi reacţii de hipersensibilitate.

Cele mai frecvente RA raportate (apărute la ≥ 5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab pentru COVID-19) au fost creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, constipația și infecția tractului urinar.

RA apărute în timpul studiilor clinice şi/sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă a tocilizumab, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură şi a cazurilor din programele de studiu non- intervenţionale sunt enumerate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (> 1/10000 şi < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Pacienţii cu PR

Profilul de siguranţă al administrării tocilizumabului a fost studiat în cadrul a 4 studii placebo controlate (studiile II, III, IV şi V), un studiu MTX controlat (studiul I) şi perioadele lor de extensie (vezi pct. 5.1).

Perioada controlată dublu-orb a fost de 6 luni în patru studii clinice (studiile I, III, IV şi V) şi de până la 2 ani într-un studiu clinic (studiul II). În studiile clinice controlate, dublu-orb, la 774 de pacienţi s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1 870 pacienţi s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD şi 288 pacienţi au fost trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populaţia expusă pe termen lung a inclus toţi pacienţii cărora li s-a administrat cel puţin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor. Din cei 4 009 de pacienţi ai acestei populaţii, 3 577 au fost trataţi cel puţin 6 luni, 3 296 cel puţin un an, 2 806 au fost trataţi cel puţin 2 ani şi 1 222 timp de 3 ani.

*Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienţii cu PR care au urmat tratament cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX sau alte DMARD în perioada controlată dublu-orb (sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă).*

| **Clasificare MedDRA Aparate, sisteme şi organe** | **Categoriile de frecvenţă, cu termenii preferaţi** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** |
| Infecţii şi infestări | Infecţii ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Anafilaxie (letală)1, 2, 3 |
| Tulburări endocrine |  |  | Hipotiroidism |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Hipercolesterolemie\* |  | Hipertrigliceridemie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Cefalee, amețeli |  |  |
| Tulburări oculare |  | Conjunctivită |  |  |
| Tulburări vasculare |  | Hipertensiune arterială |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  | Tuse, dispnee |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale |  | Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric |  |
| Tulburări hepatobiliare |  |  |  | Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficienţă hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesului subcutanat |  | Erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie |  | Sindrom Stevens- Johnson3 |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  | Nefrolitiază |  |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare |  | Edeme periferice, reacţii de hipersensibilitate |  |  |
| Investigații diagnostice |  | Creştere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creştere în greutate, creşterea bilirubinemiei totale\* |  |  |

\* Includ creşteri colectate în cadrul monitorizării obişnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

1 Vezi pct. 4.3

2 Vezi pct. 4.4

3 Această reacţie adversă a fost identificată în perioada de observaţie de după punerea pe piaţă, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvenţă a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienţi expuşi la TCZ în studiile clinice.

*Infecţii*

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa tuturor infecţiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienţi-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienţi-ani în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a infecţiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa infecţiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidenţa infecţiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab şi 1,5 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populaţiei expuse pe termen lung, incidenţa generală a infecţiilor grave (bacteriene, virale şi fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienţi-ani. Infecţiile grave raportate, unele cu evoluţie letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecţii pulmonare invazive, incluzând candidoza, aspergiloza, coccidiodomicoza şi infecţia cu Pneumocystis jiroveci, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie şi artrită bacteriană. Au fost raportate cazuri de infecţii oportuniste.

*Boală pulmonară interstiţială*

Afectarea funcţiei pulmonare poate creşte riscul dezvoltării de infecţii. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială în perioada ulterioară punerii pe piaţă (incluzând pneumonita şi fibroza pulmonară), unele dintre acestea având o evoluţie letală.

*Perforaţii gastro-intestinale*

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienţi-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienţi-ani. Rapoartele de perforaţii gastro-intestinale asociate cu tocilizumab, au fost descrise iniţial ca fiind complicaţii ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforaţii gastro-intestinale joase, fistule şi abcese.

*Reacţii asociate perfuziei*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienţii din grupul tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD şi la 5,1% din pacienţii din grupul tratat cu placebo şi DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate până în 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea şi reacţiile cutanate (erupţie cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvenţa reacţiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4009 pacienţi, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise şi controlate au fost raportate reacţii de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab şi care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienţi (1,4%) din cei 4009 pacienţi trataţi cu tocilizumab. Aceste reacţii au fost observate, în general în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piaţă, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

*Valori hematologice anormale:*

*Neutrofile*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub 1 x 109/l a apărut la 3,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor NAN < 1 x 109/l a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub 0,5 x 109/l au fost raportate la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD. Au fost raportate infecţii asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Trombocite*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub 100 x 103 /μl a apărut la 1,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piaţă, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creşteri tranzitorii ale ALT/AST la valori > 3 x LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienţii trataţi cu MTX şi la 6,5% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo şi DMARD.

Asocierea de medicamente cu potenţial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creşterea frecvenţei acestor măriri. Creşteri ale ALT/AST la valori > 5 x LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab în monoterapie şi la 1,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab şi DMARD, majoritatea dintre aceştia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienţii trataţi cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidenţa unor concentraţii de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obişnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienţi au prezentat o creştere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN şi 0,4% au avut o creştere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterilor ALT/AST au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Parametri lipidici*

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creşteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol şi/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obişnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienţii care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creşteri de durată ale colesterolului total ≥ 6,2 mmol/l, iar 15% dintre pacienţi creşteri de durată ale LDL ≥ 4,1 mmol/l. Creşterile parametrilor lipidici au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterii parametrilor lipidici au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Malignitate*

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidenţa potenţială a malignităţii după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranţei tratamentului pe termen lung este în desfăşurare.

*Reacţii adverse cutanate*

În perioada ulterioară punerii pe piaţă s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Pacienți cu COVID-19

Evaluarea siguranței tocilizumab în indicația COVID-19 s-a bazat pe 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511). Un total de 974 de pacienți au fost expuși la tocilizumab în aceste studii. Colectarea datelor de siguranță din studiul RECOVERY a fost limitată și nu este prezentată aici.

Următoarele reacții adverse, enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe în Tabelul 2, au fost stabilite din evenimentele care au apărut la cel puțin 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo din populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511.

*Tabel 2: Lista reacțiilor adverse1 identificate din populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile clinice efectuate cu tocilizumab la pacienții cu COVID‑192*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Clasificarea MedDRA Aparate, sisteme și organe** | **Foarte frecvente** | **Frecvente** |
| Infecţii şi infestări |  | Infecții ale tractului urinar |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Hipopotasemie |
| Tulburări psihice |  | Anxietate, insomnie |
| Tulburări vasculare |  | Hipertensiune arterială |
| Tulburări gastro-intestinale |  | Constipație, diaree, greață |
| Tulburări hepatobiliare |  | Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice |

1 Pacienții sunt numărați o dată pentru fiecare categorie, indiferent de numărul de reacții

2 Include reacțiile adjudecate raportate în studiile WA42511, WA42380 și ML42528

Descrierea reacțiilor adverse selectate la medicamente

*Infecții*

În populația comună, evaluabilă din punctul de vedere al siguranței din studiile ML42528, WA42380 și WA42511, ratele de infecție/evenimentele grave de infecție au fost echilibrate între pacienții cu COVID-19 care au primit tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974), comparativ cu placebo (32,1%/22,8%, n=483).

Profilul de siguranță observat în grupul inițial de tratament cu corticosteroizi sistemici a fost în concordanță cu profilul de siguranță al tocilizumab din populația generală, prezentat în Tabelul 2. În acest subgrup, infecțiile și infecțiile grave au apărut la 27,8% și 18,1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab i.v. și la 30,5% și, respectiv, 22,9% dintre pacienții tratați cu placebo.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

Incidența rezultatelor anormale ale testelor de laborator a fost în general similară între pacienții cu COVID-19 care au primit una sau două doze de tocilizumab i.v., comparativ cu cei care au primit placebo în studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu câteva excepții. Scăderile numărului de trombocite și neutrofile și creșterile ALT și AST au fost mai frecvente în rândul pacienților cărora li sa administrat tocilizumab i.v., comparativ cu placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienţi cu AIJs şi AIJp

Profilul de siguranţă al administrării tocilizumabului la copii şi adolescenţi este rezumat mai jos, la punctele referitoare la AIJp şi AIJs. În general, RA la pacienţii cu AIJp şi AIJs au fost similare ca şi clasificare cu cele observate la pacienţii cu PR, vezi pct. 4.8.

RA la pacienţii cu AIJp şi AIJs trataţi cu tocilizumab sunt enumerate şi prezentate în Tabelul 3, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare RA are la bază următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10) sau mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100).

*Tabelul 3: Lista RA apărute la pacienţii cu AIJs sau AIJp, incluşi în studiile clinice, cărora li s-a administrat tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu MTX*

| **Clasificare MedDRA pe ASO** | **Termen preferat (TP)** | | **Frecvenţă** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | | | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente |
|  | Infecţii ale tractului respirator superior | | AIJp, AIJs |  |  |
| Rinofaringită | | AIJp, AIJs |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos | | |  |  |  |
|  | | Cefalee | AIJp | AIJs |  |
| Tulburări gastro-intestinale | | |  |  |  |
|  | Greaţă | |  | AIJp |  |
| Diaree | |  | AIJp, AIJs |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | | |  |  |  |
|  | Reacţii asociate perfuziei | |  | AIJp1, AIJs2 |  |
| Investigaţii diagnostice | | |  |  |  |
|  | Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice | |  | AIJp |  |
|  | Scădere a numărului de neutrofile | | AIJs | AIJp |  |
|  | Scădere a numărului de trombocite | |  | AIJs | AIJp |
|  | Valori crescute ale colesterolului | |  | AIJs | AIJp |

1. Reacţiile asociate perfuziei la pacienţii cu AIJp au inclus, dar nu au fost limitate la, cefalee, greaţă şi hipotensiune arterială.

2. Reacţiile asociate perfuziei la pacienţii cu AIJs au inclus, dar nu au fost limitate la, erupţie cutanată tranzitorie, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie şi cefalee.

*Pacienţii cu AIJp*

Profilul de siguranţă al administrării intravenoase a tocilizumab a fost studiat la 188 de pacienţi cu AIJp, cu vârsta cuprinsă între 2 şi 17 ani. Expunerea totală a pacienţilor a fost de 184,4 pacienţi-ani. Frecvenţa RA la pacienţii cu AIJp este prezentată în Tabelul 3. Tipurile de RA observate la pacienţii cu AIJp au fost similare cu cele observate la pacienţii cu PR şi AIJs, vezi pct. 4.8. Comparativ cu pacienţii adulţi cu PR, raportările de rinofaringită, cefalee, greaţă sau număr scăzut de neutrofile au fost mai frecvente la pacienţii cu AIJp. Raportările de creştere a valorilor colesterolului au fost mai puţin frecvente la pacienţii cu AIJp, comparativ cu pacienţii adulţi cu PR.

*Infecţii*

Incidenţa infecţiilor la nivelul întregii populaţii expuse la tocilizumab a fost de 163,7 per 100 pacienţi-ani. Cele mai frecvente evenimente observate au fost rinofaringita şi infecţii ale tractului respirator superior. Incidenţa infecţiilor grave a fost numeric mai mare la pacienţii cu greutate < 30 kg trataţi cu tocilizumab 10 mg/kg (12,2 evenimente per 100 pacienţi-ani), comparativ cu pacienţii cu greutate ≥ 30 kg, trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg (4,0 evenimente per 100 pacienţi-ani). De asemenea, incidenţa infecţiilor care au condus la întreruperea dozei a fost numeric mai mare la pacienţii cu greutate < 30 kg trataţi cu tocilizumab 10 mg/kg (21,4%), comparativ cu pacienţii cu greutate ≥ 30 kg, trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg (7,6%).

*Reacţii asociate perfuziei*

La pacienţii cu AIJp, reacţiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind totalitatea evenimentelor apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. La nivelul întregii populaţii expuse la tocilizumab, 11 pacienţi (5,9%) au prezentat reacţii asociate perfuziei în timpul administrării perfuziei, iar 38 de pacienţi (20,2%) au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. Cele mai frecvente evenimente apărute în timpul administrării perfuziei au fost cefaleea, greaţa şi hipotensiunea arterială, iar cele apărute în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei au fost ameţeala şi hipotensiunea arterială. În general, reacţiile adverse observate în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei, au fost de aceeaşi natură cu cele observate la pacienţii cu PR şi AIJs, vezi pct. 4.8.

Nu au fost raportate reacţii de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab şi care să necesite întreruperea tratamentului.

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator la nivelul întreagii populaţii expuse la tocilizumab, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 3,7% dintre pacienţi.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator la nivelul întregii populaţii expuse la tocilizumab, reducerea numărului de trombocite la valori ≤ 50 x 103/μl a apărut la 1% dintre pacienţi, fără evenimente hemoragice asociate.

*Creşterea valorilor transaminazelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator la nivelul întregii populaţii expuse la tocilizumab, au fost observate creşteri ale ALT sau AST la valori ≥ 3 x LSN la 3,7% şi, respectiv la < 1% dintre pacienţi.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator, pe durata studiului WA19977, cu tocilizumab administrat intravenos, 3,4% și 10,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile iniţiale a valorii LDL-colesterolului de până la ≥ 130 mg/dL, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la ≥ 200 mg/dL, oricând pe perioada tratamentului de studiu.

*Pacienţii cu AIJ*s

Profilul de siguranţă al administrării intravenoase a tocilizumab a fost studiat la 112 pacienţi cu AIJs cu vârste cuprinse între 2 şi 17 ani. În faza controlată a studiului dublu-orb cu durata de 12 săptămâni, unui număr de 75 de pacienţi li s-a administrat tratament cu tocilizumab (8 mg/kg sau 12 mg/kg în funcţie de greutatea corporală). După 12 săptămâni sau în momentul trecerii la tocilizumab, din cauza agravării bolii, pacienţii au fost trataţi în faza de extensie deschisă a studiului.

În general, RA la pacienţii cu AIJs au fost similare ca şi clasificare cu cele observate la pacienţii cu PR, vezi pct. 4.8. Frecvenţa RA la pacienţii cu AIJs este prezentată în Tabelul 3. Comparativ cu pacienţii adulţi cu PR, la pacienţii cu AIJs au fost raportate mai frecvent rinofaringita, scăderea numărului de neutrofile, creşterea valorilor transaminazelor hepatice şi diareea. Raportările de creştere a colesterolului au fost mai puţin frecvente la pacienţii cu AIJs, comparativ cu pacienţii adulţi cu PR.

*Infecţii*

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidenţa tuturor infecţiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab administrat intravenos, a fost de 344,7 evenimente per 100 pacienţi-ani şi de 287,0 evenimente per 100 pacienţi-ani în grupul care a primit placebo. În faza de extensie deschisă a studiului (Partea a II-a), incidenţa generală a infecţiilor a rămas similară la 306,6 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, incidenţa infecţiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab administrat intravenos, a fost de 11,5 evenimente per 100 pacienţi-ani. La un an în faza de extensie deschisă a studiului, incidenţa generală a infecţiilor grave a rămas stabilă la 11,3 evenimente per 100 pacienţi-ani. Infecţiile grave raportate au fost similare cu cele observate la pacienţii cu PR, adăugându-se varicela şi otita medie.

*Reacţii asociate perfuziei*

Reacţiile asociate perfuziei sunt definite ca fiind toate evenimentele apărute în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei. În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 4% din pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab au prezentat evenimente care au apărut în timpul administrării perfuziei. Un eveniment (angioedem) a fost considerat grav şi care a pus viaţa în pericol, iar tratamentul utilizat în studiul clinic a fost întrerupt pentru acest pacient.

În faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, 16% din pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab şi 5,4% din pacienţii din grupul care a primit placebo au prezentat un eveniment în decurs de 24 de ore de la perfuzie. În grupul tratat cu tocilizumab, evenimentele au inclus, dar nu au fost limitate la, erupţii cutanate tranzitorii, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie şi cefalee. Unul dintre aceste evenimente, urticaria, a fost considerat grav.

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab care au necesitat întreruperea tratamentului la 1 pacient din cei 112 pacienţi (< 1%) trataţi cu tocilizumab în timpul perioadei controlate şi până la includerea în studiul clinic deschis.

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 7% dintre pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab, iar la cei din grupul care a primit placebo nu a apărut nicio scădere.

În faza de extensie deschisă a studiului, scăderea numărului de neutrofile sub 1 x 109/l a apărut la 15% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, reducerea numărului de trombocite la valori ≤ 100 x 103 /μl a apărut la 3% dintre pacienţii care au primit placebo şi la 1% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab.

În faza de extensie deschisă a studiului, reducerea numărului de trombocite la valori sub 100 x 103 /μl a apărut la 3% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab, fără evenimente hemoragice asociate.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, creşteri ale ALT sau AST la valori ≥ 3 x LSN au fost observate la 5% şi, respectiv 3% dintre pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab şi la 0% dintre pacienţii din grupul care au primit placebo.

În faza de extensie deschisă a studiului, creşteri ale ALT sau AST la valori ≥ 3 x LSN au fost observate la 12% şi, respectiv 4% dintre pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab.

*Imunoglobulina G*

Nivelurile de IgG scad în timpul tratamentului. La un anumit moment al studiului, la 15 pacienţi a apărut o scădere la limita inferioară a valorii normale.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni (studiul WA18221), 13,4% și respectiv 33,3% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile iniţiale a valorii LDL-colesterolului de până la ≥ 130 mg/dL, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la ≥ 200 mg/dL oricând pe perioada tratamentului de studiu.

În faza de extensie deschisă a studiului (studiul WA18221), 13,2% și respectiv 27,7% dintre pacienți au înregistrat o creștere față de valorile iniţiale a valorii LDL-colesterolului de până la ≥ 130 mg/dL, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la ≥ 200 mg/dL oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Pacienţi cu SEC

Siguranţa tocilizumabului la pacienţii cu SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice, în care au fost trataţi 51 de pacienţi cu tocilizumab 8 mg/kg pe cale intravenoasă (12 mg/kg în cazul pacienţilor cu greutate corporală mai mică de 30 kg), în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari, pentru SEC indus de terapia cu CAR-T, sever sau care pune în pericol viaţa. Mediana dozelor de tocilizumab administrate (interval, 1-4 doze) a fost de 1 doză.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-tocilizumab în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa corelarea dezvoltării anticorpilor cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

## 4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacţii adverse.

Nu au fost observate reacţii adverse grave la voluntarii sănătoşi la care s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, deşi a fost raportată apariţia neutropeniei care a determinat limitarea dozei.

**Copii şi adolescenţi**

Nu au fost observate cazuri de supradozaj la copii şi adolescenţi.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Avtozma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismul de acţiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât şi de receptorii membranari ai IL-6 (sIL‑6R şi mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R şi mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T şi B, monocite şi fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducţia secreţiei de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută şi stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză şi neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice la pacienții cu PR tratați cu tocilizumab, au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) şi a fibrinogenului. În concordanţă cu efectul asupra reactanţilor de fază acută, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creşteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acţiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producţiei de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menţinerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

La voluntarii sănătoşi cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 3 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile iniţiale în mod dependent de doză. Pacienţii cu poliartrită reumatoidă au prezentat un model similar al numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu COVID-19, o doză de tocilizumab de 8 mg/kg administrată intravenos scade valorile PCR la nivelul valorilor din intervalul de valori normale începând cu ziua a 7-a.

Pacienţii cu PR

Eficacitate şi siguranţă clinică

Eficacitatea tocilizumabului în ameliorarea semnelor şi simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii multicentrice, randomizate, dublu-orb. Studiile I până la V au înrolat pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) şi care au avut cel puţin opt articulaţii dureroase şi şase articulaţii inflamate la momentul iniţial.

În Studiul I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III şi V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu MTX, comparativ cu placebo şi MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo şi alte DMARD. Criteriul final principal de evaluare pentru fiecare din aceste cinci studii a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 pacienţi care nu fost trataţi cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare şi care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienţilor (67%) nu au fost trataţi anterior cu MTX. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 şi săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb pentru 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienţilor li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienţii care au încheiat studiul şi care au fost iniţial randomizaţi în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceştia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 şi la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulaţiilor şi îmbunătăţirea funcţiei fizice.

Studiul III a evaluat 623 pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 pacienţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo, la interval de patru săptămâni în asociere cu doza stabilită de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 pacienţi care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu un inhibitor TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de 4 sau 8 mg/kg de tocilizumab sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilită de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

*Răspuns clinic*

În toate studiile, pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg au obţinut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, în comparaţie cu grupul de control (Tabelul 4). În studiul I, superioritatea tocilizumabului 8 mg/kg a fost demonstrată faţă de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienţi, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) şi gradul de răspuns s-a îmbunăţit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor, pe termen lung I – V.

La pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătăţiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulaţii inflamate şi sensibile; evaluarea globală a pacientului şi medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii şi a PCR comparativ cu pacienţii la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienţii din studiile I până la V au avut la momentul iniţial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienţii trataţi cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 faţă de momentul iniţial (o îmbunătăţire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienţii din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienţi care au obţinut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienţii din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienţi au obţinut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienţi la 52 de săptămâni şi 33% din pacienţi la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III şi IV, procentul de pacienţi care au realizat un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienţi trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p< 0,03). În mod asemănător, procentul de pacienţi care au obţinut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD comparativ cu pacienţii trataţi cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p< 0,0001).

*Tabelul 4. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienţi)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul I AMBITION** | | **Studiul II LITHE** | | **Studiul III OPTION** | | **Studiul IV TOWARD** | | **Studiul V RADIATE** | |
| **Săptă mâ na** | **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 - Metotrexat*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala*

*\*\* - p<0,01, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*Răspuns clinic important*

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14% dintre pacienţi au obţinut un răspuns clinic important (menţinerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

*Răspuns radiografic*

În Studiul II, la pacienţii care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat şi componentele sale, scorul de eroziune şi scorul de îngustare a spaţiului articular. Pacienţii la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienţii trataţi cu tocilizumab în asociere cu MTX a fost menţinută în al doilea an de tratament. Modificarea medie faţă de momentul iniţial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienţii din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (p <0,0001), comparativ cu pacienţii din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

*Tabelul 5. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II*

|  | **PBO + MTX**  **(+ TCZ din săptămâna 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| --- | --- | --- |
| Scorul Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17\* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexat*

*TCZ - Tocilizumab*

*JSN - Îngustarea spaţiului articular*

*\* - p≤0,0001, TCZ vs. PBO + MTX*

*\*\* - p<0,005, TCZ vs. PBO + MTX*

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85% dintre pacienţi (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puţin, comparativ cu 67% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) (p  0,001). Această situaţie a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienţi (93%; n=271) nu au prezentat progresia afecţiunii între săptămâna 52 şi săptămâna 104.

*Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătăţire a calităţii vieţii (Chestionarul de Evaluare a Sănătăţii, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI, chestionarul Short-Form 36 şi Chestionarul de Evaluare Funcţională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătăţiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI, la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu pacienţii trataţi cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătăţirea funcţiei fizice s-a menţinut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menţinut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

*Valorile hemoglobinei*

Îmbunătăţiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu cei trataţi cu DMARD (p< 0,0001). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 şi au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

*Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie*

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienţi cu PR care au prezentat intoleranţă la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienţi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienţilor din braţul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni şi placebo sub formă de injecţie subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienţilor din braţul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecţie s.c. la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie i.v. la interval de 4 săptămâni. A fost observat un efect superior al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul iniţial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) şi pentru toate criteriile finale de evaluare secundare (Tabelul 6).

*Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)*

|  | **ADA + Placebo (i.v.) N = 162** | **TCZ + Placebo (s.c.) N = 163** | **valoarea p(a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Criteriu final de evaluare principal – Modificarea medie la săptămâna 24 faţă de momentul iniţial** | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 |  |
| Diferenţa medie ajustată (IÎ 95%) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| **Criteriile finale de evaluare secundare– Procentul de pacienţi respondenţi la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a valoarea p este ajustată în funcţie de regiune şi de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare şi pentru valorile iniţiale ale criteriilor finale de evaluare continue*

*b În cazul lipsei datelor, pacienţii au fost consideraţi non-respondenţi. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.*

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab şi adalimumab. Procentul pacienţilor la care au apărut reacţii adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacţii adverse din braţul cu tocilizumab au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumabului, iar reacţiile adverse au fost raportate cu o frecvenţă similară, comparativ cu Tabelul 1. În braţul cu tocilizumab a fost raportată o incidenţă mai ridicată a infecţiilor şi infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferenţă în ceea ce priveşte incidenţa infecţiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeaşi natură a parametrilor de siguranţă de laborator (scăderea numărului de neutrofile şi trombocite, creşteri ale valorilor ALT, AST şi creşterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor şi frecvenţa rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienţi (2,5%) din braţul cu tocilizumab şi doi pacienţi (1,2%) din braţul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienţi (6,8%) din braţul cu tocilizumab şi cinci pacienţi (3,1%) din braţul cu adalimumab au prezentat creşteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creşterii valorilor LDL de la momentul iniţial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienţii din braţul cu tocilizumab şi de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienţii din braţul cu adalimumab. Siguranţa observată în braţul cu tocilizumab a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacţii adverse noi sau neaşteptate (vezi Tabelul 1).

***Pacienţi cu PR în fază incipientă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX***

Studiul clinic VII (WA19926), un studiu cu durata de 2 ani, cu o analiză primară planificată la săptămâna 52, a evaluat 1 162 de pacienţi adulţi cu PR activă în fază incipientă, moderată până la severă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX (durata medie a bolii ≤ 6 luni). Aproximativ 20% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu DMARD, altele decât MTX. Acest studiu clinic a evaluat eficacitatea tratamentului cu tocilizumab 4 sau 8 mg/kg administrat i.v. o dată la interval de 4 săptămâni în asociere cu MTX, a tratamentului cu tocilizumab în monoterapie şi a celui cu MTX în monoterapie, în reducerea semnelor şi simptomelor şi a ratei de progresie a leziunilor articulare, timp de 104 săptămâni. Criteriul final de evaluare principal a fost procentul de pacienţi care au obţinut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) la săptămâna 24. Un procent semnificativ mai mare de pacienţi din braţele tratate cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX şi cu tocilizumab în monoterapie au atins criteriul final de evaluare principal, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat MTX în monoterapie. Pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX au avut rezultate semnificative statistic din punct de vedere clinic în ceea ce priveşte criteriile-cheie finale de evaluare secundare. De asemenea, la pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie au fost observate răspunsuri mai mari din punct de vedere numeric pentru toate obiectivele secundare, inclusiv pentru obiectivele radiologice, comparativ cu pacienţii trataţi cu MTX în monoterapie. În acest studiu, remisiunile conform ACR/EULAR (Boolean şi Index) au fost analizate, de asemenea, sub forma unor obiective exploratorii prespecificate, cu răspunsuri mai mari observate la pacienţii din braţele tratate cu tocilizumab. Rezultatele din studiul clinic VII sunt prezentate în tabelul 7.

*Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea din studiul clinic VII (WA19926) în cazul pacienţilor cu PR în fază incipientă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX*

|  | | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N=290** | **TCZ 8 mg/kg + placebo**  **N=292** | **TCZ 4 mg/kg + MTX**  **N=288** | **Placebo + MTX**  **N=287** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criteriul final de evaluare principal** | | | | | |
| Remisiune DAS28 | |  |  |  |  |
| Săptămâna 24 | n (%) | 130 (44,8)\*\*\* | 113 (38,7)\*\*\* | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| **Criterii-cheie finale de evaluare secundare** | | | | | |
| Remisiune DAS28 | |  |  |  |  |
| Săptămâna 52 | n (%) | 142 (49,0)\*\*\* | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| ACR |  |  |  |  |  |
| Săptămâna 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) |
| Săptămâna 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 (modificare medie ajustată de la momentul iniţial) | |  |  |  |  |
| Săptămâna 52 | | -0,81\* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| **Obiective radiologice (modificare medie de la momentul iniţial)** | | | | | |
| Săptămâna 52 | mTSS | 0,08\*\*\* | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
|  | Scor de eroziune | 0,05\*\* | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
|  | JSN | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Non-progresie radiologică n (%) (modificare a mTSS de la momentul iniţial ≤0) | | 226 (83)**‡** | 226 (82)**‡** | 211 (79) | 194 (73) |
| **Obiective exploratorii** | | | | | |
| Săptămâna 24: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Boolean, n (%) | | 47 (18,4) **‡** | 38 (14,2) | 43 (16,7) **‡** | 25 (10,0) |
| Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Index, n (%) | | 73 (28,5) **‡** | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| Săptămâna 52: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Boolean, n (%) | | 59 (25,7) **‡** | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Index, n (%) | | 83 (36,1) **‡** | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

*mTSS - scor Total Sharp modificat*

*JSN - îngustarea spaţiului articular*

Toate comparaţiile privind eficacitatea versus Placebo + MTX. \*\*\*p ≤0,0001; \*\*p <0,001; \*p <0,05;

‡valoarea p < 0,05 versus Placebo + MTX, dar obiectivul a fost de tip explorator (nu a fost inclus în analiza statistică ierarhică şi, prin urmare, nu a fost supus testului de multiplicitate)

COVID-19

Eficacitatea clinică

## Studiu de grup colaborativ RECOVERY (Evaluare randomizată a terapiei COVID-19) la adulții spitalizați diagnosticați cu COVID-19

RECOVERY a fost un studiu clinic amplu, randomizat, controlat, deschis, multicentric, realizat în Marea Britanie pentru a evalua eficacitatea și siguranța potențialelor tratamente la pacienții adulți spitalizați, cu o formă severă de COVID-19. La toți pacienții eligibili s-a administrat tratamentul uzual și au fost supuși unei randomizări inițiale (principală). Pacienții eligibili pentru studiu aveau infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată în laborator și nu aveau contraindicații medicale pentru niciunul dintre tratamente. Pacienții cu dovezi clinice progresive de COVID-19 (definit ca saturație de oxigen < 92% în aerul ambiental sau administrare de terapie cu oxigen și PCR ≥75 mg/l) s-au calificat pentru o a doua randomizare, pentru a li se administra fie tocilizumab intravenos, fie tratamentul standard.

Au fost efectuate analize de eficacitate în populația tip intenție de tratament (ITT) care a inclus 4 116 pacienți repartizați prin randomizare și anume 2 022 pacienți în brațul de tratament cu tocilizumab + brațul cu tratament standard și 2 094 pacienți numai în brațul cu tratament standard. Caracteristicile demografice de bază și ale bolii în cadrul populației ITT au fost bine echilibrate între grupurile de tratament. Vârsta medie a participanților a fost de 63,6 ani (deviația standard [DS] 13,6 ani). Majoritatea pacienților au fost bărbați (67%) și albi (76%). Valoarea mediană (intervalul) a PCR a fost de 143 mg/l (75-982).

La momentul inițial, la 0,2% (n=9) dintre pacienți nu se administra suplimentar oxigen, 45% dintre pacienți au avut nevoie de admnistrare de oxigen cu debit scăzut, 41% dintre pacienți au avut nevoie de ventilație neinvazivă sau de administrare de oxigen cu debit crescut și 14% dintre pacienți au necesitat ventilație mecanică invazivă; 82% au fost raportați ca fiind tratați cu corticosteroizi sistemici (definiți ca pacienți la care s-a inițiat tratamentul cu corticosteroizi sistemici, fie înainte de sau în momentul randomizării). Cele mai frecvente comorbidități au fost diabetul (28,4%), bolile cardiace (22,6%) și bolile pulmonare cronice (23,3%).

Criteriul principal de evaluare a fost timpul până la deces, urmărit până în ziua 28. Rata de risc comparativă între grupul de tatament cu tocilizumab  tratament standard și grupul doar cu tratament standard a fost de 0,85 (IÎ 95%: 0,76 până la 0,94), un rezultat semnificativ statistic (p0,0028). Probabilitățile de deces până în ziua 28 au fost estimate la 30,7% și, respectiv, 34,9% în cazul brațului de tratament cu tocilizumab și, respectiv, în cazul brațului cu tratament standard. Diferența de risc a fost estimată la -4,1% (IÎ 95%: de la -7,0% la -1,3%), în concordanță cu analiza primară. Rata de risc în rândul subgrupului prespecificat de pacienți tratați cu corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 0,79 (IÎ 95%: de la 0,70 până la 0,89), iar pentru subgrupul prespecificat la care nu s-au administrat corticosteroizi sistemici la momentul inițial a fost de 1,16 (IÎ 95%: 0,91 până la 1,48).

Timpul mediu până la externarea din spital a fost de 19 zile în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și > 28 de zile în brațul cu tratament standard (rata de risc [IÎ 95%] = 1,22 [1,12 la 1,33]).

Dintre pacienții care nu au necesitat ventilație mecanică invazivă la momentul inițial, procentul de pacienți care a necesitat ventilație mecanică sau a decedat până în ziua 28 a fost de 35% (619/1754) în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și de 42% (754/1800) în grupul cu tratament standard (rata de risc [IÎ 95%] = 0,84, [0,77 la 0,92] p<0,0001).

Copii şi adolescenţi

*Pacienţii cu AIJs*

*Eficacitatea clinică*

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AIJs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două braţe de studiu. Pacienţii incluşi în studiul clinic au avut o durată a bolii totală de cel puţin 6 luni şi boală activă dar nu au prezentat o acutizare a bolii care să necesite doze de corticosteroizi mai mari decât echivalentul a 0,5 mg/kg prednison. Nu a fost investigată eficacitatea pentru tratamentul sindromului de activare macrofagică.

Pacienţii (trataţi cu sau fără MTX) au fost randomizaţi (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul sau două grupuri de tratament, 75 de pacienţi au primit perfuzie cu tocilizumab la interval de două săptămâni, 8 mg/kg pentru pacienţii ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienţii < 30 kg şi 37 de pacienţi au fost repartizaţi pentru a primi perfuzie cu placebo la interval de două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroid a fost permisă din săptămâna 6 pentru pacienţii care au obţinut un răspuns ACR 70 în AIJ. După 12 săptămâni sau în momentul ieşirii din studiu, din cauza agravării bolii, pacienţii au fost trataţi în faza deschisă a studiului conform dozajului corespunzător greutăţii.

*Răspuns clinic*

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienţi care realizează o îmbunătăţire de cel puţin 30% în grupul principal cu AIJ a ACR (răspuns ACR30 în AIJ) în săptămâna 12 şi absenţa febrei (nicio înregistrare a temperaturii ≥ 37,5°C în ultimele 7 zile). Un procent de 85% (64/75) de pacienţi trataţi cu tocilizumab şi 24,3% (9/37) de pacienţi trataţi cu placebo au obţinut acest criteriu final de evaluare. Între aceste procente au fost diferenţe semnificative mari (p<0,0001).

Procentele de pacienţi cu AIJ care au obţinut răspunsuri ACR 30, 50, 70 şi 90 sunt prezentate în tabelul 8.

*Tabelul 8. Ratele de răspuns ACR în AIJ în săptămâna 12 (% de pacienţi)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rata de răspuns** | **Tocilizumab**  **N = 75** | **Placebo**  **N = 37** |
| AIJ ACR 30 | 90,7%1 | 24,3% |
| AIJ ACR 50 | 85,3%1 | 10,8% |
| AIJ ACR 70 | 70,7%1 | 8,1% |
| AIJ ACR 90 | 37,3%1 | 5,4% |

1*p<0,0001, tocilizumab comparativ cu placebo*

*Efecte sistemice*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab, 85% dintre pacienţii care au avut febră iniţial din cauza AIJs, nu au mai avut febră (nicio înregistrare a temperaturii ≥ 37,5°C în ultimele 14 zile) în săptămâna 12, comparativ cu 21% la pacienţii trataţi cu placebo (p<0,0001).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 12 săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost o reducere de 41 de puncte pe o scală de la 0 - 100 comparativ cu o reducere de 1 punct pentru pacienţii trataţi cu placebo (p<0,0001).

*Scăderea treptată a dozei de corticosteroid*

Pacienţilor care au obţinut un răspuns ACR70 în AIJ li s-a permis reducerea treptată a dozei de corticosteroid. Şaptesprezece pacienţi (24%) trataţi cu tocilizumab comparativ cu 1 pacient (3%) tratat cu placebo au reuşit să reducă doza lor de corticosteroid cu cel puţin 20%, fără a experimenta o acutizare ulterioară a bolii conform ACR30 în AIJ sau apariţia simptomelor sistemice în săptămâna 12 (p=0,028). Reducerile dozei de corticosteroizi au continuat cu 44 de pacienţi care au întrerupt corticosteroizii administraţi pe cale orală în săptămâna 44, menţinându-se în acelaşi timp răspunsurile ACR în AIJ.

*Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii*

În săptămâna 12, procentul de pacienţi trataţi cu tocilizumab care au prezentat o îmbunătăţire importantă clinică minimală în Chestionarul de Evaluare a Sănătăţii în Copilărie, Indexul de Dizabilitate (definit ca o scădere individuală a scorului total ≥ 0,13) a fost semnificativ mai crescut decât la pacienţii trataţi cu placebo, 77% comparativ cu 19% (p<0,0001).

*Parametri de laborator*

Cincizeci din cei şaptezeci şi cinci de pacienţi (67%) trataţi cu tocilizumab au avut la începutul tratamentului o valoare a hemoglobinei sub limita inferioară a valorii normale (LIN). Patruzeci din aceşti pacienţi (80%) au avut o creştere până la o valoare a hemoglobinei cuprinsă în limite normale în săptămâna 12, în comparaţie cu 2 din cei 29 pacienţi (7%) trataţi cu placebo, având valoarea hemoglobinei < LIN, la începutul tratamentului sub limita inferioară a valorii normale (p<0,0001).

*Pacienţi cu AIJp*

*Eficacitatea clinică*

Eficacitatea tocilizumabului a fost evaluată la copii cu AIJp activă, în studiul clinic WA19977 constituit din trei părţi, incluzând o fază de extensie deschisă. Partea I, care a constat într-o perioadă de iniţiere activă a tratamentului cu tocilizumab, cu durata de 16 săptămâni (n = 188), a fost urmată de Partea a II-a care a constat într-o perioadă cu posibilitate de retragere de tip randomizat, dublu-orb, placebo controlată, cu durata de 24 de săptămâni (n = 163), urmată apoi de Partea a III-a, o perioadă de studiu deschis cu durata de 64 de săptămâni. În Partea I, pacienţilor eligibili cu greutatea ≥ 30 kg li s-au administrat tocilizumab 8 mg/kg i.v., 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienţii cu greutatea < 30 kg au fost randomizaţi în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab 8 mg/kg sau tocilizumab 10 mg/kg i.v., 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienţii care au încheiat Partea I a studiului clinic şi au atins cel puţin un răspuns AIJ ACR30 la săptămâna 16 comparativ cu momentul iniţial, au fost eligibili pentru a intra în perioada studiului cu posibilitate de retragere în orb (Partea a II-a). În Partea a II-a, pacienţii au fost randomizaţi în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab (aceeaşi doză administrată și în Partea I) sau placebo şi au fost distribuiţi în funcţie de administrarea concomitentă de MTX şi de corticosteroizi. Fiecare pacient a continuat în Partea a II-a a studiului clinic până la săptămâna 40 sau până la o acutizare a bolii conform criteriului AIJ ACR30 (comparativ cu săptămâna 16) şi s-a calificat pentru terapia de salvare cu tocilizumab (aceeaşi doză administrată şi în Partea I).

*Răspuns clinic*

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienţi care prezintă o acutizare a bolii conform AIJ ACR 30 la săptămâna 40, comparativ cu săptămâna 16. Patruzeci şi opt la sută (48,1%, 39/81) dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo au prezentat o acutizare a bolii, comparativ cu 25,6% (21/82) dintre pacienţii cărora li s-a administrat tocilizumab. Aceste procente au fost diferite semnificativ din punct de vedere statistic (p = 0,0024).

La finalul Părţii I, răspunsurile AIJ ACR 30/50/70/90 au fost de 89,4%, 83,0%, 62,2% şi respectiv, de 26,1%.

În timpul perioadei cu posibilitate de retragere (Partea a II-a), procentele de pacienţi care au atins AIJ ACR 30, 50 şi 70 la săptămâna 40, comparativ cu momentul iniţial, sunt prezentate în tabelul 9. În această analiză statistică, pacienţii care au prezentat o acutizare a bolii (şi au urmat apoi terapia de salvare cu TCZ) în timpul Părţii a II-a sau care s-au retras, au fost clasificaţi ca non-respondenţi. O analiză suplimentară a răspunsurilor AIJ ACR care a luat în considerare datele observate la săptămâna 40, indiferent de status-ul acutizării bolii, a arătat că, până la săptămâna 40, 95,1% dintre pacienţii cărora li s-a administrat terapie continuă cu TCZ, au atins AIJ ACR 30 sau mai mult.

*Tabelul 9. Ratele de răspuns AIJ ACR la săptămâna 40 comparativ cu momentul iniţial (Procentul de pacienţi)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Rata de răspuns** | Tocilizumab  N = 82 | Placebo  N = 81 |
| ACR 30 | 74,4%\* | 54,3%\* |
| ACR 50 | 73,2%\* | 51,9%\* |
| ACR 70 | 64,6%\* | 42,0%\* |

*\* p< 0,01, tocilizumab comparativ cu placebo*

Comparativ cu placebo, numărul articulaţiilor active s-a redus semnificativ la pacienţii cărora li s-a administrat tocilizumab (modificări medii ajustate de -14,3 comparativ cu -11,4, p = 0,0435).

Evaluarea globală a activităţii bolii efectuată de către medic, pe o scală de la 0-100 mm, a arătat o reducere mai mare a activităţii bolii în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu placebo (modificări medii ajustate de -45,2 mm, comparativ cu -35,2 mm, p = 0,0031).

Modificarea medie ajustată a durerii pe scala VAS după 40 de săptămâni de tratament cu tocilizumab a fost de 32,4 mm pe o scală de la 0-100 mm, comparativ cu o reducere de 22,3 mm la pacienţii trataţi cu placebo (extrem de semnificativ statistic; p = 0,0076).

Ratele de răspuns ACR au fost numeric mai mici la pacienţii cărora li s-a administrat anterior tratament biologic, aşa cum este prezentat în tabelul 10 de mai jos.

*Tabelul 10. Numărul şi procentul de pacienţi cu AIJ, cu o acutizare a bolii conform ACR 30 şi procentul de pacienţi cu răspunsurile AIJ ACR 30/50/70/90 la săptămâna 40, în cazul administrării anterioare a unui tratament biologic (Populaţie ITT – Partea a II-a a studiului clinic)*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | | **Toţi pacienţii cărora li s-a administrat TCZ** | |
| **Tratament biologic** | **Da (N = 23)** | **Nu (N = 58)** | **Da (N = 27)** | **Nu (N = 55)** |
| Acutizare a bolii conform AIJ ACR 30 | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| Răspuns AIJ ACR 30 | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| Răspuns AIJ ACR 50 | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| Răspuns AIJ ACR 70 | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| Răspuns AIJ ACR 90 | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

Pacienţii randomizaţi pentru a li se administra tocilizumab au prezentat mai puţine acutizări ale bolii conform ACR 30 şi răspunsuri globale ACR mai mari, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, indiferent dacă au urmat anterior un tratament biologic.

SEC

Eficacitatea tocilizumab pentru tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel şi axicabtagen ciloleucel) pentru malignităţi hematologice. Pacienţii evaluabili au fost trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg în cazul pacienţilor cu greutate corporală <30 kg) în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari pentru SEC sever sau care pune în pericol viaţa; în analiză a fost inclus numai primul episod de SEC. Populaţia pentru analiza eficacităţii din cohorta tratată cu tisagenlecleucel a inclus 28 de pacienţi de sex masculin şi 23 de pacienţi de sex feminin (în total, 51 de pacienţi) cu vârsta mediană de 17 ani (interval, 3-68 ani). Intervalul median de timp dintre apariţia SEC şi administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile). Rezoluţia SEC a fost definită prin absenţa febrei şi neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienţii au fost consideraţi cu răspuns la tratament dacă SEC s-a remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condiţiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze de tocilizumab şi nu au fost utilizate alte medicamente în afară de tocilizumab şi corticosteroizi pentru tratament. Treizeci şi nouă de pacienţi (76,5%; IÎ 95%: 62,5%–87,2%) au obţinut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienţi (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporţie de 53% a prezentat răspuns la tratament.

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tocilizumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) asociat cu terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR).

COVID-19

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tocilizumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul COVID-19.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Administrare intravenoasă

Pacienţii cu PR

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 3 552 pacienţi cu PR trataţi cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat fie o dată pe săptămână, fie o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimaţi următorii parametri (media estimată  DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38 000  13 000 h µg/ml, concentraţia minimă (Cmin) = 15,9  13,1 g/ml şi concentraţia maximă (Cmax) = 182  50,4 µg/ml şi ratele de acumulare pentru ASC şi Cmax au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru Cmin (2,49), ceea ce era de aşteptat, ţinând cont de contribuţia clearance-ului non-liniar la concentraţii scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru Cmax şi după 8 şi 20 săptămâni pentru ASC şi respectiv Cmin. ASC, Cmin şi Cmax ale tocilizumab au crescut cu creşterea greutăţii corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ( DS) ale ASC la starea de echilibru, Cmin şi Cmax ale tocilizumabului au fost de 50 000 ± 16 800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml şi, respectiv, 226 ± 50,3 μg/ml, valori care sunt mai mari faţă de valorile expunerii medii pentru populaţia de pacienţi (care cuprinde toate categoriile de greutăţi corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creşteri ale eficacităţii mai mici pentru fiecare creştere incrementală a concentraţiei de tocilizumab, astfel încât la pacienţii trataţi cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creşteri semnificative clinic ale eficacităţii. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Pacienți cu COVID-19

Farmacocinetica tocilizumab a fost caracterizată folosind o analiză farmacocinetică populațională a unei baze de date compusă din 380 de pacienți adulți cu COVID-19 în Studiul WA42380 (COVACTA) și Studiul CA42481 (MARIPOSA) cărora li s-a administrat o singură perfuzie cu doza de tocilizumab 8 mg/kg sau două perfuzii separate, la interval de cel puțin 8 ore. Următorii parametri (media estimată + DS) au fost estimați pentru doza de tocilizumab 8 mg/kg: aria de sub curba concentrație plasmatice în funcție de timp pe o perioadă de 28 de zile (ASC0-28) = 18 312 (5 184) oră•µg/ml, concentrația plasmatică în ziua 28 (Cziua28) = 0,934 (1,93) µg/ml și concentrația plasmatică maximă (Cmax) = 154 (34,9) µg/ml. ASC0-28, Cziua28 și Cmax, după administrarea separată a două doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de 8 ore, au fost, de asemenea, estimate (media estimată + DS): 42 240 (11 520) oră•µg/ml și 8,94 (8,5) µg/ml, şi respectiv 296 (64,7) µg/ml.

Distribuţie

La pacienţii cu PR, volumul de distribuţie central a fost de 3,72 l, volumul de distribuţie periferic a fost de 3,35 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 7,07 l.

La pacienții adulți cu COVID-19, volumul de distribuție central a fost de 4,52 l, volumul de distribuție periferic a fost de 4,23 l, rezultând un volum de distribuție de 8,75 l.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulaţie, una care urmează un clearance liniar și una care urmează un clearence non-liniar dependent de concentraţie. La pacienții cu PR, clearance-ul liniar a fost 9,5 ml/oră. La pacienții adulți cu COVID-19, clearance-ul liniar a fost de 17,6 ml/oră la pacienții cu categoria de referință a scalei ordinale 3 (SO 3, pacienți care necesită administrare suplimentară de oxigen), 22,5 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 4 (pacienți care necesită administrarea de oxigen cu debit crescut sau ventilație neinvazivă), 29 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 5 (pacienți care necesită ventilație mecanică) și 35,4 ml/oră la pacienții cu nivelul de referință SO 6 (pacienți care necesită oxigenare prin membrană extracorporală (ECMO) sau ventilație mecanică și măsuri suplimentare de susținerea a organelor). Clearance-ul non-liniar dependent de concentraţie joacă un rol major în concentraţiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentraţii plasmatice mar de tocilizumab, clearance-ul este realizat în principal de clearance-ul liniar.

La pacienții cu PR, T1/2 al tocilizumabului este dependent de concentraţie. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, t1/2 efectiv scade cu diminuarea concentraţiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

La pacienții cu COVID-19, după o medie de aproximativ 35 zile de la administrarea unei perfuzii i.v. cu tocilizumab 8 mg/kg, concentrațiile plasmatice au fost sub limita de cuantificare.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creştere a ASC şi a Cmin mai mare decât cea proporţională cu doza, pentru doze de 4 şi 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. Cmax creşte proporţional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC şi ale Cmin au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţa renală:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienţilor din analiza farmacocineticii populaţiei aveau funcţie renală normală sau o insuficienţă renală uşoară. Insuficienţa renală uşoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault < 80 ml/minut şi ≥ 50 ml/minut) nu influenţează farmacocinetica tocilizumabului.

*Insuficienţa hepatică:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

*Vârstă, sex şi grup etnic:* Analiza farmacocineticii populaţiei la pacienţii cu PR și COVID-19 a arătat că vârsta, sexul şi originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumabului.

Rezultatele analizei populațiionale în ceea ce privește parametri farmacocinetici la pacienții cu COVID-19 au confirmat că greutatea corporală și severitatea bolii sunt amândouă covariabile care au un impact apreciabil asupra clearance-ului liniar al tocilizumabului.

*Pacienţii cu AIJs:*

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată folosind analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 140 de pacienţi cu AIJs trataţi cu 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienţi cu o greutate corporală ≥ 30 kg ), 12 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienţi cu o greutate corporală < 30 kg) 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg).

*Tabelul 11. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ±DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJs*

| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **8 mg/kg la interval de 2 săptămâni ≥ 30 kg** | **12 mg/kg la interval de 2 săptămâni sub 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/mL) | 256 ± 60,8 | 274  63,8 |
| Cmin (µg/ml) | 69,7 ± 29,1 | 68,4  30,0 |
| Cmedie (µg/ml) | 119 ± 36,0 | 123  36,0 |
| Rata de acumulare pentru Cmax (µg/ml) | 1,42 | 1,37 |
| Rata de acumulare pentru Cmin (µg/ml) | 3,20 | 3,41 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie (µg/ml) | 2,01 | 1,95 |

\*τ = 2 săptămâni pentru scheme de administrare IV

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 8, atât pentru schema de 12 mg/kg (GC < 30 kg), cât și pentru cea de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni (GC ≥ 30 kg).

La pacienţii cu AIJs, volumul de distribuţie central a fost de 1,87 l şi volumul de distribuţie periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 4,01 l. Clearance-ul liniar estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populaţiei, a fost de 5,7 ml/oră.

Timpul de înjumătăţire al tocilizumab la pacienţii cu AIJs este de până la 16 zile la săptămâna 12 pentru ambele categorii de greutate corporală (8 mg/kg pentru pacienţii cu o greutate corporală ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienţii cu o greutate corporală < 30 kg ).

*Pacienţii cu AIJp:*

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienţii cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populaţiei care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg) sau 162 mg subcutanat la fiecare 3 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

*Tabelul 12. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ±DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJp*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **8 mg/kg la interval de 4 săptămâni ≥ 30 kg** | **10 mg/kg la interval de 4 săptămâni sub 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 183 ± 42,3 | 168  24,8 |
| Cmin (µg/ml) | 6,55 ± 7,93 | 1,47  2,44 |
| Cmedie (µg/ml) | 42,2 ± 13,4 | 31,6  7,84 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 1,04 | 1,01 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 2,22 | 1,43 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ | 1,16 | 1,05 |

\*τ = 4 săptămâni pentru scheme de administrare IV

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg).

Timpul de înjumătăţire al tocilizumabului la pacienţii cu AIJp este de până la 16 zile pentru cele două categorii de greutate (8 mg/kg pentru o greutate corporală ≥ 30 kg sau 10 mg/kg pentru o greutate corporală < 30 kg), într-un interval de dozare, la starea de echilibru.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt consideraţi a avea potenţial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă şi rezistenţa la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanşarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuţa cynomolgus sau la şoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuţa cynomolgus, nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ şi aparatului reproducător iar la şoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcţiei de reproducere a şoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrio-fetale după administrarea la maimuţa cynomolgus în perioada incipientă de gestaţie. Totuşi, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg/zi, a fost observată o uşoară creştere a ratei de avort/moarte embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeţei materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură cu tocilizumab a acestor descoperiri.

Tratamentul cu un un analog murinic nu a exercitat toxicitate la şoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creşterea scheletală, funcţia imună şi maturarea sexuală.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

L-histidină

Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat

L-treonină

L-metionină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la punctul 6.6.

## 6.3 Perioada de valabilitate

*Flaconul nedeschis*: 3 ani

*Medicamentul diluat*: După diluare, soluţia preparată pentru perfuzie este stabilă fizic şi chimic în soluţie injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%). Poate fi păstrată timp de 48 ore la 30ºC și până la 1 lună la frigider la 2°C -8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluţia preparată pentru perfuzie trebuie utilizată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condiţiile şi timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului şi nu trebuie să depăşească, în mod normal, 24 ore la 2°C–8°C, cu excepţia cazurilor în care diluţia se face în condiţii aseptice validate şi controlate.

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

Păstraţi flaconul (flacoanele) în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Avtozma este disponibil într-un flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc butilic) care conţine 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat. Cutii cu 1 şi 4 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Instrucţiuni pentru diluare înaintea administrării

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezenţa unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluţiile care sunt clare până la ușor opalescente, incolore până la slab gălbui şi lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea Avtozma trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Pentru pungile de perfuzie fabricate din clorură de polivinil (PVC), trebuie utilizate pungi de perfuzie fără di(2-etilhexil)ftalat (fără DEHP).

Pacienţii cu PR, SEC (≥ 30 kg) şi COVID-19

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizare la copii şi adolescenţi

Pacienţii cu AIJs, AIJp și SEC cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienţii cu AIJs și SEC cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienţii cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

Avtozma este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 14 februarie 2025

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>/.

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

# DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

# 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conţine tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1), direcţionat împotriva receptorilor solubili şi ai celor membranari ai interleukinei-6.

Excipienți cu efect cunoscut:

*Polisorbat*

Fiecare seringă preumplută de 162 mg conține polisorbat 80 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă în seringă preumplută.

Soluţie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 5,7 – 6,3 și o osmolalitate de 280 – 340 mmol/kg.

# 4. DATE CLINICE

## 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru:

 tratamentul pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă şi progresivă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

 tratamentul pacienţilor adulţi cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La aceşti pacienţi, Avtozma poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că Avtozma scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic şi îmbunătăţeşte funcţia fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Avtozma este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici. Avtozma poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 2 ani şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Avtozma poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranţă la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Arterita cu celule gigante (ACG)

Avtozma este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Forma farmaceutică subcutanată a tocilizumab se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute de unică folosință, prevăzută cu un dispozitiv de siguranţă pentru ac. Tratamentul trebuie iniţiat de către un profesionist în domeniul sănătăţii cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul PR, AIJs, AIJp şi / sau ACG.

Prima injecţie trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătăţii calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal îşi poate injecta singur Avtozma numai dacă medicul stabileşte că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar şi a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienţii care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-şi administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătăţii calificat.

Tuturor pacienţilor trataţi cu Avtozma trebuie să li se dea un Card de atenţionare pentru pacienţi.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienţii sau părinţii/reprezentanţii legali ai pacienţilor instruiţi să informeze un profesionist din domeniul sănătăţii înainte de a administra următoarea doză dacă prezintă simptome ale unei reacţii alergice. Pacienţii trebuie să solicite imediat asistenţă medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacţiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informaţii limitate în ceea ce priveşte trecerea pacienţilor de la Avtozma forma farmaceutică intravenoasă la Avtozma forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienţii care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui medic calificat.

ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Avtozma poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Avtozma în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreţia medicului şi alegerea pacientului.

PR şi ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acţiune |
| --- | --- |
| > 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce frecvenţa de administrare a dozei de Avtozma la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).  Se reîncepe administrarea injecţiei la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x LSN | Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.  Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu Avtozma se opreşte. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub 2 x 109/l.

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/ l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Menţinerea dozei |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/l, se reîncepe administrarea Avtozma la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/μl, se reîncepe administrarea Avtozma la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

PR şi ACG

*Doză omisă*

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecţii săptămânale de Avtozma în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-şi administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecţii de Avtozma cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-şi administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici:*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii vârstnici > 65 de ani.

*Insuficienţă renală*:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă (vezi pct. 5.2). Funcţia renală trebuie atent monitorizată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică:*

Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Avtozma cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 şi sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutăţii corporale a pacientului pe parcursul timpului. Avtozma poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

*Pacienți cu AIJs*

La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat Avtozma.

*Pacienţi cu AIJp:*

La pacienţii cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (AIJs și AIJp)

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent şi/sau alte medicaţii trebuie modificată sau administrarea acesteia oprită şi doza de tocilizumab întreruptă până când situaţia clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecţiuni comorbide care pot afecta valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator | Acţiune |
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x faţă de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x faţă de LSN. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

| Valori de laborator (celule x 109/l ) | Acţiune |
| --- | --- |
| NAN > 1 | Se menţine doza. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/l, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/ μl, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea frecvenţei administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienţii cu AIJs sau AIJp.

Siguranţa şi eficacitatea formei farmaceutice subcutanate a Avtozma la copii cu alte afecţiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătăţirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent considerată la pacienţi care nu prezintă îmbunătăţiri în aceast perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de Avtozma, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să ia doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de Avtozma o dată la fiecare 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să ia doza omisă imediat, iar umătoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecţii subcutanate de Avtozma în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce îşi aminteşte şi să administreze doza următoare în ziua programată obişnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecţii subcutanate de Avtozma pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze Avtozma, contactaţi medicul sau farmacistul.

Mod de administrare

Avtozma este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecţiei, pacienţii îşi pot injecta singuri Avtozma, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceştia. Conţinutul total (0,9 ml) al seringii preumplute trebuie administrat sub formă de injecţie subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă şi parte superioară a braţului) trebuie schimbate, iar injecţiile nu trebuie niciodată administrate în aluniţe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roşie, întărită sau nu este intactă.

Seringa preumplută nu trebuie agitată.

Instrucţiuni detaliate pentru administrarea Avtozma în seringă preumplută sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţii active, severe (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Avtozma pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

Avtozma pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării copiilor cu AIJs cu greutate corporală mai mică de 10 kg.

*Trasabilitate*

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrat clar.

*Infecţii*

La pacienţii cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecţii grave şi uneori infecţii letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Avtozma nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienţii la care apar infecţii grave, până când infecţia este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Avtozma la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.

La pacienţii care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum Avtozma, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării la timp a infecţiilor grave, deoarece semnele şi simptomele inflamaţiei acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanţilor de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecţie, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) şi a neutrofilelor, cât şi semnele şi simptomele infecţiei. Pacienţii (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiţi să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecţie, pentru a se asigura o evaluare promptă şi iniţierea unui tratament adecvat.

*Tuberculoză*

Aşa cum este recomandat şi pentru alte tratamente biologice, toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariţiei rezultatelor fals negative la intradermoreacţia la tuberculină şi la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau imunodeprimaţi.

Pacienţii și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu Avtozma apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

*Reactivare virală*

Reactivarea virală (de exemplu hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienţii cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluşi din studiu.

*Complicaţii ale diverticulitei*

Cazurile de perforaţie diverticulară, apărute ca o complicaţie a diverticulitei, au fost raportate mai puţin frecvent la pacienţii trataţi cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Avtozma trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită. Pacienţii care prezintă simptome ce indică un risc potenţial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia şi/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluaţi prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforaţia gastro-intestinală.

*Reacţii de hipersensibilitate*

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacţii pot fi mai severe şi potenţial letale la pacienţii care au prezentat reacţii de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu Avtozma, chiar dacă li s-a administrat premedicaţie cu steroizi şi antihistaminice. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie de hipersensibilitate gravă, administrarea de Avtozma trebuie oprită imediat, se iniţiază tratamentul adecvat, iar tratamentul cu Avtozma se întrerupe definitiv.

*Boală hepatică activă şi insuficienţă hepatică*

Tratamentul cu tocilizumab, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu Avtozma la pacienţii cu boală hepatică activă sau insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

*Hepatotoxicitate*

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare şi moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creştere a frecvenţei de apariţie a acestor valori crescute a fost observată atunci când tocilizumab a fost administrat în asociere cu medicamente potenţial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcţiei hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienţii tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficienţă hepatică acută, hepatită şi icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Avtozma la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.

La pacienţii cu PR, ACG, AIJs şi AIJp, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întrerupererea tratamentului cu Avtozma, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc > 3–5 x LSN, tratamentul cu Avtozma trebuie întrerupt.

*Tulburări hematologice*

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile şi trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienţii care au fost trataţi anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Iniţierea tratamentului nu este recomandată la pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, dacă aceştia prezintă un NAN sub 2 x 109/l. Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu Avtozma la pacienţii cu un număr scăzut de trombocite (şi anume, numărul trombocitelor sub 100 x 103/μl). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienţii care ajung la un NAN < 0,5 x 109/l sau un număr al trombocitelor < 50 x 103/μl.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariţie a infecţiilor grave, deşi, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor şi apariţia infecţiilor grave.

La pacienţii cu PR şi ACG, neutrofilele şi trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN şi a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienţii cu AIJs și AIJp, neutrofilele şi trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări şi ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

*Parametri lipidici*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate creşteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) şi trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienţilor nu au prezentat creşteri ale indicilor aterogeni, iar creşterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

La toţi pacienţii, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după iniţierea tratamentului cu Avtozma. Pacienţii trebuie trataţi în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

*Tulburări neurologice*

Medicii trebuie să fie atenţi la simptomele care indică un risc potenţial pentru declanşarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potenţialul de apariţie a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu Avtozma.

*Malignitate*

Riscul de malignitate este crescut la pacienţii cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate.

*Vaccinări*

Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Avtozma deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienţii adulţi cu PR trataţi cu tocilizumab şi MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficace atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valenţe, cât şi la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienţii trataţi doar cu MTX. Înainte de iniţierea tratamentului cu Avtozma, se recomandă ca toţi pacienţii, în special pacienţii copii şi adolescenţi sau cei vârstnici, să fie aduşi la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii şi iniţierea tratamentului cu Avtozma trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

*Risc cardiovascular*

Pacienţii cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

*Asocierea cu inhibitori TNF*

Nu există experienţă în utilizarea Avtozma cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienţii cu PR. Nu se recomandă administrarea Avtozma în asociere cu alte medicamente biologice.

*ACG*

Avtozma în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administraţi în conformitate cu decizia medicului şi ghidurile terapeutice.

*AIJs*

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viaţa în pericol şi care se poate dezvolta la pacienţii cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienţi în timpul unui episod activ de SAM.

Excipienţi cu efect cunoscut

*Polisorbat*

Fiecare seringă preumplută a 162 mg conţine polisorbat 80 0,2 mg.

Polisorbații pot provoca reacții alergice. Pacienții cu alergie la polisorbați nu trebuie să ia acest medicament.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de Avtozma 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaţionale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumab la pacienţii cu PR. La pacienţii cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamaţia cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenţi de citokine, cum este Avtozma.

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienţii cu PR, concentraţiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentraţie similară sau uşor mai mare decât cea observată la subiecţii sănătoşi.

Atunci când se iniţiază sau se opreşte tratamentul cu tocilizumab, pacienţii trataţi cu medicamente care sunt ajustate individual şi sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariţiei sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă. fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizaţi, deoarece poate fi necesară creşterea dozelor pentru menţinerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumab asupra activităţii CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătăţire (t1/2) prin eliminare lung.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Avtozma la femeile gravide. Un studiu la animale a evidenţiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial la oameni este necunoscut.

Avtozma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreţia Avtozma în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Avtozma, trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu Avtozma.

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Tocilizumab are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameţeli)

## 4.8 Reacţii adverse

Sumarul profilului de siguranţă

Profilul de siguranţă se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienţi expuşi la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienţi adulți au participat la studii clinice pentru PR (n=4009), restul experienţei clinice provenind din studiile pentru ACG (n=149), AIJp (n=240) şi AIJs (n=112). Profilul de siguranţă al tocilizumab pentru aceste indicaţii rămâne similar şi nediferenţiat.

Reacţiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost infecţii ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială şi valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecţii grave, complicaţii ale diverticulitei şi reacţii de hipersensibilitate.

Lista reacţiilor adverse prezentată sub formă de tabel

RA apărute în timpul studiilor clinice şi/sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă a tocilizumab pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură şi a cazurilor din programele de studiu non- intervenţionale sunt enumerate în Tabelul 1 şi sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienţii trataţi cu tocilizumab*

| **Clasificare MedDRA Aparate, sisteme şi organe** | **Categoriile de frecvenţă, cu termenii preferaţi** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** |
| Infecţii şi infestări | Infecţii ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Anafilaxie (letală)1, 2, 3 |
| Tulburări endocrine |  |  | Hipotiroidism |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Hipercolesterolemie\* |  | Hipertrigliceridemie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Cefalee, ameţeli |  |  |
| Tulburări oculare |  | Conjunctivită |  |  |
| Tulburări vasculare |  | Hipertensiune arterială |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  | Tuse, dispnee |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale |  | Durere abdominală, ulceraţii bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric |  |
| Tulburări hepatobiliare |  |  |  | Afecțuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficienţă hepatică |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  | Erupţie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie |  | Sindrom Stevens-Johnson3 |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  | Nefrolitiază |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Reacţie la locul de administrare | Edem periferic, reacţie de hipersensibilitate |  |  |
| Investigaţii diagnostice |  | Creştere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creştere în greutate, creştere a bilirubinemiei totale\* |  |  |

\* Includ creşteri colectate în cadrul monitorizării obişnuite de laborator (vezi textul de mai jos) 1 Vezi pct. 4.3

2 Vezi pct. 4.4

3 Această reacţie adversă a fost identificată în perioada de observaţie de după punerea pe piaţă, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvenţă a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienţi expuşi la TCZ în studiile clinice.

Administrarea subcutanată

**PR**

Siguranţa administrării subcutanate a tocilizumab în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea şi siguranţa tocilizumab administrat în doză de 162 mg, o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienţi cu PR. La toţi pacienţii s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranţa şi imunogenitatea tocilizumab administrat subcutanat a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab administrat intravenos şi nu au fost observate reacţii adverse noi sau neaşteptate (vezi Tabelul 1). O frecvenţă mai mare a reacţiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în braţele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu braţele în care s-a administrat placebo subcutanat şi forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

*Reacţii la nivelul locului de injectare*

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvenţa reacţiilor la locul de injectare a fost de 10,1% (64/631) în cazul administrării subcutanate de tocilizumab şi de 2,4% (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacţiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere şi hematom) a fost uşoară până la moderată. Majoritatea reacţiilor s-au remis fără administrarea unui tratament şi niciuna dintre reacţii nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului.

*Tulburări hematologice:*

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 2,9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relaţie clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub 1 x 109/l şi apariţia infecţiilor grave.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienţii cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite ≤ 50 × 103/μl.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creşteri ale ALT sau AST la valori ≥ 3 x LSN la 6,5% şi, respectiv 1,4% dintre pacienţii la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului SC-I cu tocilizumab cu durata de 6 luni, 19% dintre pacienţi au prezentat creşteri susţinute ale colesterolului total > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 9% dintre aceştia prezentând o creştere susţinută a valorilor LDL la ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

## AIJs (Administrarea subcutanată)

Profilul de siguranţă al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi secțiunea Reacții adverse de mai sus).

*Infecţii*

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab IV.

*Reacţii la locul de injectare (RLI)*

În studiul cu tocilizumab administrat SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la tocilizumab SC. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, pruritul, durerea și tumefacția la locul de injectăre. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

*Rezultate anormale ale testelor de laborator*

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub 1 × 109/L la 23,5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC. Scăderea numărului de trombocite sub 100 × 103/μL a avut loc la 2% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC. O creștere a ALT sau a AST la ≥3 x LSN a avut loc la 9,8% și, respectiv, 4,0% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC.

*Parametri lipidici*

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), 23,4% și, respectiv, 35,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterior momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la ≥130 mg/dL și a valorii colesterolului total până la ≥200 mg/dL în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului.

## AIJp (Administrarea subcutanată)

Profilul de siguranţă al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienţi copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienţilor la tocilizumab la nivelul populaţiei totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienţi-ani pentru administrarea IV şi de 50,4 pacienţi-ani pentru forma farmaceutică cu administrare SC. În general, profilul de siguranţă observat la pacienţii cu AIJp a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, cu excepţia RLI (vezi Tabelul 1). Pacienţii cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecţiilor cu tocilizumab SC, comparativ cu pacienţii adulţi cu PR.

*Infecţii*

În cadrul studiului cu tocilizumab SC, frecvenţa infecţiilor în rândul pacienţilor cu AIJp trataţi cu tocilizumab SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienţii cu AIJp trataţi cu tocilizumab IV.

*Reacţii la locul de injectare*

În total, 28,8% (15/52) dintre pacienţii cu AIJp au manifestat RLI la administrarea tocilizumab SC. Aceste RLI au survenit la 44% dintre pacienţii cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8% dintre pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost eritem, tumefacţie, hematom, durere şi prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grave, de gradul 1, şi niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

*Rezultate anormale ale analizelor de laborator*

În cadrul monitorizării obişnuite de laborator a întregii populaţii expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 15,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC. La 9,6% şi, respectiv, la 3,8% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC s-a înregistrat o creştere a valorilor ALT sau AST ≥ 3 x LSN. Niciunul dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC nu a manifestat o scădere la ≤ 50 x 103/μl a numărului de trombocite.

*Parametri lipidici*

În studiul privind administrarea SC, 14,3% şi 12,8% dintre pacienţi au prezentat creşteri faţă de valorile iniţiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl şi, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

## ACG (Administrarea subcutanată)

Siguranţa administrării subcutanate a tocilizumab a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienţi cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienţi-ani la nivelul întregii populaţii tratate cu tocilizumab a fost de 138,5 pacienţi-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului. Profilul general de siguranţă observat în grupurile de tratament cu tocilizumab a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab (vezi Tabelul 1).

*Infecţii*

Incidenţa infecţiilor/infecţiilor grave a fost echilibrată între grupul cu tocilizumab administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienţi-ani) şi cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienţi- ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienţi-ani).

*Reacţii la locul de injectare*

În grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6% (6/100) pacienţi au raportat o reacţie adversă la locul unei injecţii subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacţie la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

*Tulburări hematologice:*

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub 1 × 109/l la 4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni, cu tocilizumab, un pacient (1%, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub 100 × 103/μl, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub 100 × 103/μl nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, au fost observate creşteri ale ALT la valori ≥3 x LSN la 3% dintre pacienţii grupului la care s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2% în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni şi la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creştere a AST la valori > 3 LSN a fost observată la 1% dintre pacienţii grupului cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, 34% dintre pacienţi au prezentat creşteri susţinute ale colesterolului total la valori > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 15% dintre aceştia prezentând o creştere susţinută a valorilor LDL la 4,1 mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Administrare intravenoasă

**PR**

Siguranţa administrării tocilizumab a fost studiată în 5 studii clinice controlate, dublu orb, de fază III şi perioadele de extensie ale acestora.

Populaţia *de control* include toţi pacienţii din perioada controlată dublu-orb a fiecărui studiu, de la randomizare şi până la prima modificare a schemei de tratament sau până când perioada de 2 ani a fost atinsă. Perioada controlată în 4 dintre studii a fost de 6 luni şi într-un studiu a fost de până la 2 ani. În studiile controlate dublu-orb, la 774 pacienţi s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienţi s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD şi 288 pacienţi au fost trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populaţia *cu expunere* pe termen lung include toţi pacienţii cărora li s-a administrat cel puţin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4009 pacienţi ai acestei populaţii, 3577 au fost trataţi timp cel puţin 6 luni, 3296 timp de cel puţin un an, 2806 au fost trataţi cel puţin 2 ani şi 1222 timp de 3 ani.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa tuturor infecţiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienţi-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienţi-ani în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a infecţiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa infecţiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidenţa infecţiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab şi 1,5 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În toată populaţia expusă, incidenţa generală a infecţiilor grave a fost de 4,7 evenimente per 100 pacienţi-ani. Infecţiile grave raportate, unele cu efect letal, au inclus pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, sepsis, artrită bacteriană. Cazurile de infecţii oportuniste au fost, de asemenea, raportate.

*Boală pulmonară interstiţială*

Afectarea funcţiei pulmonare poate creşte riscul dezvoltării de infecţii. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluţie letală.

*Perforaţii gastro-intestinale*

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienţi-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienţi-ani. Rapoartele de perforaţii gastro-intestinale asociate cu tocilizumab au fost descrise iniţial ca şi complicaţii ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforaţii gastro-intestinale inferioare, fistule şi abcese.

*Reacţii asociate perfuziei*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD şi la 5,1% din pacienţii din grupul tratat cu placebo şi DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea şi reacţiile cutanate (erupţie cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvenţa reacţiilor anafilactice (au apărut la un total de 6 din 3778 pacienţi, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise şi controlate au fost raportate reacţii de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea tocilizumab şi care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 13 din cei 3778 pacienţi (0,3%) trataţi cu tocilizumab. Aceste reacţii au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piaţă, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

*Valori hematologice anormale:*

*Neutrofile*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub 1 x 109/l a apărut la 3,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienţi, scăderea valorilor NAN < 1 x 109/l a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub 0,5 x 109/l au fost raportate la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD. Au fost raportate infecţii asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Trombocite*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub 100 x 103 /μl a apărut la 1,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. Aceste scăderi au a părut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piaţă, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creşteri tranzitorii ale ALT/AST la valori > 3 x LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienţii trataţi cu MTX şi la 6,5% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo şi DMARD.

Asocierea de medicamente cu potenţial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creşterea frecvenţei acestor măriri. Creşteri ale ALT/AST la valori > 5 x LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab în monoterapie şi la 1,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab şi DMARD, majoritatea dintre aceştia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienţii trataţi cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidenţa unor concentraţii de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obişnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienţi au prezentat o creştere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN şi 0,4% au avut o creştere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterilor ALT/AST au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Parametri lipidici*

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creşteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol şi/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obişnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienţii care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creşteri de durată ale colesterolului total ≥ 6,2 mmol/l, iar 15% dintre pacienţi au prezentat creşteri de durată ale LDL ≥ 4,1 mmol/l. Creşterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterii parametrilor lipidici au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Malignitate*

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidenţa potenţială a malignităţii după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranţei tratamentului pe termen lung este în desfăşurare.

*Reacţii adverse cutanate*

În perioada ulterioară punerii pe piaţă s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-tocilizumab în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa corelarea dezvoltării anticorpilor cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

## 4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacţii adverse.

Nu au fost observate reacţii adverse grave la voluntarii sănătoşi cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariţia neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunodepresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Avtozma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât şi de receptorii membranari ai IL-6 (sIL‑6R şi mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R şi mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T şi B, monocite şi fibroblaşti. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducţia secreţiei de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută şi stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză şi neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice cu tocilizumab au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) şi a fibrinogenului. În concordanţă cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creşteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acţiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producţiei de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menţinerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR şi VSH împreună cu creşteri uşoare ale concentraţiei medii de hemoglobină eritrocitară. La voluntarii sănătoşi cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos şi de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile iniţiale, în mod dependent de doză.

Pacienţii au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecţii sănătoşi) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

**PR**

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab administrat subcutanat în ameliorarea semnelor şi simptomelor PR şi a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 4 articulaţii dureroase şi 4 articulaţii inflamate la momentul iniţial. La toţi pacienţii s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 8 articulaţii dureroase şi 6 articulaţii inflamate la momentul iniţial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienţii cu greutate corporală mică şi scăzută la pacienţii cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanţă cu cel observat la pacienţii trataţi intravenos.

Răspuns clinic

Studiul SC-I a evaluat pacienţi cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puţin un inhibitor TNF. În SC-I, 1262 de pacienţi au fost randomizaţi 1:1 pentru a li se administra subcutanat tocilizumab 162 mg la interval de o săptămână sau tocilizumab intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asociere cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferenţa între procentul de pacienţi care a atins un răspuns ACR20 la săptămâna 24. Rezultatele din studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

*Tabelul 2. Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienţi) la săptămâna 24*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | SC-Ia | |
|  | TCZ subcutanat 162 mg săptămânal + DMARD  N=558 | TCZ intravenos 8 mg/kg + DMARD  N=537 |
| ACR20 la săptămâna 24 | 69,4% | 73,4% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 la săptămâna 24 | 47% | 48,6% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -1,8 (-7.5, 4,0) | |
| ACR70 la săptămâna 24 | 24% | 27,9% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Populaţie per Protocol

Pacienţii din studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activităţii bolii (DAS28) la momentul iniţial de 6,6 în braţul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în braţul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 faţă de momentul iniţial (îmbunătăţire medie) de 3,5, în ambele braţe de tratament, iar un procent comparabil de pacienţi au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în braţul cu administrare subcutantă (38,4%) şi în braţul cu administrare intravenoasă (36,9%).

*Răspuns radiografic*

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de tocilizumab a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienţii cu PR activă (SC-II). Studiul II a evaluat pacienţi cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puţin un inhibitor TNF. Au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 8 articulaţii dureroase şi 6 articulaţii inflamate la momentul iniţial. În studiul SC-II, 656 de pacienţi au fost randomizaţi 2:1 pentru a li se administra tocilizumab subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic şi răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul iniţial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienţii trataţi cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanţă cu cele observate la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR20 a fost de 60,9%, ACR50 a fost de 39,8% şi ACR70 a fost de 19,7%, comparativ cu pacienţii la care s-a administrat placebo, la care ACR20 a fost de 31,5%, ACR50 de 12,3% şi ACR70 a fost de 5,0%. Pacienţii din braţul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul iniţial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din braţul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul iniţial, de 3,1 în braţul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în braţul cu administrare de placebo, iar DAS28 < 26 a fost observat la 32% dintre pacienţii din braţul cu administrare subcutanată şi la 4% la cei din braţul cu administrare de placebo.

*Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii*

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul iniţial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în braţul cu administrare subcutanată, cât şi în braţul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienţi care au atins o îmbunătăţire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul iniţial cu ≥ 0,3 unităţi) a fost de asemenea comparabil în braţul cu administrare subcutanată (65,2%) şi în braţul cu administrare intravenoasă (67,4%), cu o diferenţă ponderată de -2,3% (IÎ 95% -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul iniţial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru braţul cu administrare subcutanată şi de 6,54 în braţul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în braţul cu administrare subcutanată şi de 9,65 în braţul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul iniţial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienţi care au atins o îmbunătăţire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul iniţial cu ≥ 0,3 unităţi) a fost mai mare în cazul tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58%), comparativ cu placebo (46,8%). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice şi mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 şi 5,3), comparativ cu placebo (3,8 şi 2,9).

**AIJs (Administrarea subcutanată)**

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii şi siguranţei, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii şi adolescenţi cu AIJs şi vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab, profilurile farmacocinetic/farmacodinamic şi de siguranţă au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienţii eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcţie de greutatea corporală (GC), pacienţii cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 26) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab în fiecare săptămână (QW), iar pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n =25) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 10 zile (Q10D; n=8) sau o dată la 2 săptămâni (Q2W; n=17), timp de 52 de săptămâni. Dintre aceşti 51 de pacienţi, 26 (51%) nu fuseseră trataţi anterior cu tocilizumab şi la 25 (49%) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidenţiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătăţit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulaţii (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu TCZ, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab IV la cel cu tocilizumab subcutanat pe toată durata studiului pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥30 kg).

**AIJp (Administrarea subcutanată)**

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii şi siguranţei, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii şi adolescenţi cu AIJp şi vârsta între 1 şi 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab, profilurile farmacocinetic/farmacodinamic şi de siguranţă au fost comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienţii eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcţie de greutatea corporală (GC), pacienţii cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 25) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab la fiecare 2 săptămâni, iar pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n =27) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre aceşti 52 de pacienţi, 37 (71%) nu fuseseră trataţi anterior cu tocilizumab şi la 15 (29%) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab administrat subcutanat fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele de administrare subcutanată a tocilizumab, în doze de 162 mg la intervale de 3 săptămâni pentru pacienţii cu greutatea sub 30 kg şi în doze de 162 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienţii cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică şi răspunsuri farmacodinamice care susţin rezultate privind eficacitatea şi siguranţa similare cu cele obţinute în cazul schemelor de tratament intravenos cu tocilizumab pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidenţiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătăţit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulaţii (*Juvenile Arthritis Activity Score*, JADAS -71) în cazul pacienţilor netrataţi anterior şi a menţinut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienţilor care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienţii din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg şi ≥ 30 kg).

**ACG (Administrarea subcutanată)**

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorităţii clinice, care a evaluat eficacitatea şi siguranţa tocilizumab la pacienţii cu ACG.

Două sute cincizeci şi unu (251) de pacienţi cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolaţi şi repartizaţi în unul dintre cele patru braţe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părţii a 2-a a fost să evalueze siguranţa pe termen lung şi menţinerea eficacităţii după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab, rata de recurenţă şi nevoia de tratament cu tocilizumab după 52 de săptămâni şi să obţină o perspectivă asupra potenţialului tocilizumab de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecţi tratate cu tocilizumab administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână şi 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecţilor li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu tocilizumab şi unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului şi înainte de iniţierea tratamentului cu tocilizumab (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

*Tabelul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=50** | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni**  **N=51** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=100** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=49** |
| **Durata (zile)** | | |  |  |
| Medie (DS) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Mediana | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Minim - Maxim | 6 - 63 | 12 – 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporţia pacienţilor care au obţinut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4).

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu tocilizumab, faţă de placebo, în obţinerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

*Criterii secundare*

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidenţiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni şi pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificaţie de 0,01). Doza de tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienţii care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum şi la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

*Doza cumulativă de glucocorticoizi*

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienţilor care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienţii care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal şi la interval de două săptămâni au fost de 3 129,75 mg şi, respectiv, de 3 847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni şi decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4 023,5 mg şi, respectiv, 5 389,5 mg.

*Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119*

|  | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=50** | **Placebo + prednison în**  **doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni**  **N=51** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=100** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Criteriul principal de evaluare final** | | | | |
| \*\*\*\*Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) | | | | |
| Respondenţi la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferenţa neajustată între proporţii  (IÎ 99,5%) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00; 66,00) | 39,06%\*  (12,46; 65,66) |
| **Criteriu-cheie secundar de evaluare final** | | | | |
| Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) | | | | |
| Respondenţi la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferenţa neajustată între proporţii  (IÎ 99,5%) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41; 60,41) |
| **Alte criterii secundare finale de evaluare** | | | | |
| Timpul până la prima acutizare a ACG1 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)  RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52)  RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\* (0,11; 0,46)  0,39\*\* (0,18; 0,82)  0,23\*\*\* (0,09; 0,61)  0,36 (0,13; 1,00)  0,25\*\*\* (0,09; 0,70)  0,44 (0,14; 1,32) | 0,28\*\* (0,12; 0,66)  0,48 (0,20; 1,16)  0,42 (0,14; 1,28)  0,67 (0,21; 2,10)  0,20\*\*\* (0,05; 0,76)  0,35 (0,09; 1,42) |
| *Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)*  *mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+262)*  *mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo +522)* | 3296,00  N/A | N/A  3817,50 | 1862,00\*  1862,00\* | 1862,00\*  1862,00\* |
| **Obiective exploratorii** | | | | |
| Rata anualizată de recurenţă, Săptămâna 52§  Medie (DS) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (pragul de semnificaţie pentru testarea primară şi secundară principală a superiorităţii)

\*\*\*Valoarea p descriptiv <0,005

\*\*\*\*Acutizare: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creşterea dozei de prednison

Remisiune: absenţa acutizării şi normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienţii trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

1 analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică şi apariţia primului episod de acutizare a bolii

2 valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

IÎ = Interval de încredere

*Rezultatele privind calitatea vieţii*

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice şi mentale (PCS şi, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătăţire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [4,10 şi, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1.49], cu toate că doar comparaţia dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, IÎ 99%: 8,6; 10,32) a arătat o diferenţă semnificativă statistic (p=0,0024). Pentru MCS, modificările medii între valoarea iniţială şi săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [7,28 şi, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferenţele nu au fost semnificative statistic [p = 0,0252 pentru administrare în fiecare săptămână, p = 0,1468 pentru administrare la interval de 2 săptămâni] şi au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67].

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă 0-100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea iniţială şi săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătăţire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [-19,0, -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2%), cu toate că numai grupul cu tocilizumab administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferenţă semnificativă statistic faţă de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni p = 0,0059, şi placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni p = 0,0081].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru tocilizumab administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi -1,63 [ 6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru tocilizumab administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Scorurile mai mari indică îmbunătăţirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât şi pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

**PR**

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor şi simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile I până la V au înrolat pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) şi care au avut cel puţin opt articulaţii dureroase şi şase articulaţii inflamate la momentul iniţial.

În Studiul I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III şi V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo şi MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo şi alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienţi care nu fost trataţi cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare şi care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienţilor (67%) nu au fost trataţi anterior cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 şi săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienţilor li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienţii care au încheiat studiul şi care au fost iniţial randomizaţi în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceştia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 şi la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co- principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulaţiilor şi îmbunătăţirea funcţiei fizice.

Studiul III a evaluat 623 de pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 de pacienţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 de pacienţi care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg au obţinut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea tocilizumab 8 mg/kg a fost demonstrată faţă de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienţi, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) şi gradul de răspuns s-a îmbunătăţit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor I-V.

La pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătăţiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulaţii inflamate şi sensibile; evaluarea globală a pacientului şi a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii şi a PCR comparativ cu pacienţii la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienţii din studiile I până la V au avut la momentul iniţial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienţii trataţi cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 faţă de momentul iniţial (îmbunătăţire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienţii din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienţi care au obţinut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienţii din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienţi au obţinut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienţi la 52 de săptămâni şi 33% din pacienţi la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III şi IV, procentul de pacienţi care au realizat un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienţi trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p < 0,03). În mod asemănător, procentul de pacienţi care au obţinut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu pacienţii trataţi cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p < 0,0001).

*Tabelul 5. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienţi)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul I**  **AMBITION** | | **Studiul II**  **LITHE** | | **Studiul III**  **OPTION** | | **Studiul IV**  **TOWARD** | | **Studiul V**  **RADIATE** | |
| **Săptă mâ na** | **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 - Metotrexat*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala*

*\*\* - p<0,01, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*Răspuns clinic important*

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14% dintre pacienţi au obţinut un răspuns clinic important (menţinerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

*Răspuns radiografic*

În Studiul II, la pacienţii care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat şi a componentelor sale, scorul de eroziune şi scorul de îngustare a spaţiului articular. Pacienţii la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienţii trataţi cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menţinut în al doilea an de tratament. Modificarea medie faţă de momentul iniţial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienţii din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (p <0,0001), comparativ cu pacienţii din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

*Tabelul 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **PBO + MTX**  **(+ TCZ din săptămâna 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| Scor Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17\* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexat*

*TCZ - Tocilizumab*

*JSN - Îngustarea spaţiului articular*

*\* - p≤0,0001, TCZ vs. PBO + MTX*

*\*\* - p<0,005, TCZ vs. PBO + MTX*

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85% dintre pacienţi (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puţin, comparativ cu 67% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) (p  0,001). Această situaţie a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienţi (93%; n=271) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 şi săptămâna 104.

Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii

La pacienţii trataţi cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătăţire a calităţii vieţii (Chestionarul de Evaluare a Sănătăţii, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 şi Chestionarul de Evaluare Funcţională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătăţiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu pacienţii trataţi cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătăţirea funcţiei fizice s-a menţinut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menţinut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătăţiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu cei trataţi cu DMARD (p< 0,0001). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 şi au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienţi cu PR care au prezentat intoleranţă la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienţi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienţilor din braţul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni şi placebo sub formă de injecţie subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienţilor din braţul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni.

A fost observat un efect superior al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul iniţial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) şi pentru toate criteriile finale de evaluare secundare ale studiului (tabelul 7).

*Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **ADA + Placebo (intravenos)**  **N = 162** | **TCZ + Placebo (subcutanat)**  **N = 163** | **valoarea p(a)** |
| **Criteriul final de evaluare principal – Modificarea medie la săptămâna 24 faţă de momentul iniţial** | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 |  |
| Diferenţa medie ajustată (IÎ 95%) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| **Criteriile finale de evaluare secundare – Procentul de pacienţi respondenţi la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*avaloarea p este ajustată în funcţie de regiune şi de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare şi pentru valorile iniţiale ale criteriilor finale de evaluare continue*

*bÎn cazul lipsei datelor, pacienţii au fost consideraţi non-respondenţi. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.*

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab şi adalimumab. Procentul pacienţilor la care au apărut reacţii adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacţii adverse din braţul cu tocilizumab au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, iar reacţiile adverse au fost raportate cu o frecvenţă similară, comparativ cu Tabelul 1. În braţul cu tocilizumab a fost raportată o incidenţă mai ridicată a infecţiilor şi infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferenţă în ceea ce priveşte incidenţa infecţiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeaşi natură a parametrilor de laborator de siguranţă (scăderea numărului de neutrofile şi trombocite, creşteri ale valorilor ALT, AST şi creşterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor şi frecvenţa rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienţi (2,5%) din braţul cu tocilizumab şi doi pacienţi (1,2%) din braţul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienţi (6,8%) din braţul cu tocilizumab şi cinci pacienţi (3,1%) din braţul cu adalimumab au prezentat creşteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creşterii valorilor LDL de la momentul iniţial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienţii din braţul cu tocilizumab şi de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienţii din braţul cu adalimumab. Siguranţa observată în braţul cu tocilizumab a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacţii adverse noi sau neaşteptate (vezi Tabelul 1).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumab este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinaţie a clearance-ului liniar şi a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării tocilizumab conduce la o creştere a expunerii mai mult decât proporţional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu se modifică în timp. Datorită dependenţei clearance-ului total de concentraţiile serice ale tocilizumab, timpul de înjumătăţire al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentraţie şi variază în funcţie de concentraţia serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populaţiile de pacienţi testate nu indică o relaţie între clearance-ul aparent şi prezenţa anticorpilor anti-medicament.

PR

Administrare intravenoasă

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 3552 de pacienţi cu PR trataţi cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimaţi următorii parametri (media estimată  DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38000  13000 h µg/ml, concentraţia minimă (Cmin) = 15,9  13,1 g/ml şi concentraţia maximă (Cmax) = 182  50,4 µg/ml şi ratele de acumulare pentru ASC şi Cmax au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru Cmin (2,49), ceea ce era de aşteptat, ţinând cont de contribuţia clearance-ului non-liniar la concentraţii scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru Cmax şi după 8 şi 20 săptămâni pentru ASC şi respectiv Cmin. ASC, Cmin şi Cmax ale tocilizumab au crescut cu creşterea greutăţii corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ( DS) ale ASC, Cmin şi Cmax ale tocilizumab la starea de echilibru au fost de 50000 ± 16800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml şi, respectiv, 226 ± 50,3 μg/ml, valori care sunt mai mari faţă de valorile expunerii medii pentru populaţia de pacienţi (care cuprinde toate categoriile de greutăţi corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creşteri ale eficacităţii mai mici pentru fiecare creştere incrementală a concentraţiei de tocilizumab, astfel încât la pacienţii trataţi cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creşteri semnificative clinic ale eficacităţii. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

La pacienţii cu PR, volumul de distribuţie central a fost de 3,72, volumul de distribuţie periferic a fost de 3,35, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 7,07.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulaţie. Clearence-ul total al tocilizumab este dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populaţiei şi a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentraţie joacă un rol major la concentraţiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentraţii ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

T1/2 al tocilizumab este dependent de concentraţie. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, t1/2 efectiv scade cu diminuarea concentraţiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creştere a ASC şi a Cmin mai mare decât cea proporţională cu doza, pentru doze de 4 şi 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. Cmax creşte proporţional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC şi ale Cmin au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 3552 de pacienţi cu PR trataţi cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săpămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o doză de 4mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în funcţie de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ( DS) la starea de echilibru a ASC, Cmin şi Cmax pentru tocilizumab au fost de 7970  3432 g•h/ml, 43,0  19,8 g/ml şi respectiv de 49,8  21,0 g/ml. Ratele de acumulare pentru ASC, Cmin şi Cmax au fost de 6,32, 6,30 şi, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, Cmin şi Cmax a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ( DS) la starea de echilibru a ASC, Cmin şi Cmax pentru tocilizumab au fost de 3430  2660 g•h/ml, 5,7  6,8 g/ml şi respectiv de 13,2  8,8g/ml. Ratele de acumulare pentru ASC, Cmin şi Cmax au fost de 2,67, 6,02 şi, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, Cmin a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru Cmax a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienţii cu PR, timpul până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime de tocilizumab (tmax) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79%.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, t1/2 efectiv este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână şi de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu PR, la starea de echilibru.

AIJs

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 12 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg), cu 162 mg subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a tocilizumab la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab (vezi pct. 4.2).

*Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg** | **162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 30 kg** |
| Cmax (µg/mL) | 99,8 ± 46,2 | 134 ± 58,6 |
| Cmin (µg/mL) | 79,2 ± 35,6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cmedie (µg/mL) | 91,3 ± 40,4 | 101 ± 43,2 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 4,39 | 3,21 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare SC

După dozarea subcutanată, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema de 162 mg în fiecare săptămână, cât și pentru cele la interval de 2 săptămâni.

Absorbţie

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuţie central a fost de 1,87 l, volumul de distribuţie periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populaţiei şi a fost de 5,7 mL/h la pacienţii copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, t1/2 efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru.

AIJp

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienţii cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populaţiei care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV la fiecare 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), 162 mg SC la fiecare 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau 162 mg SC la fiecare 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

*Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ±DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp*

| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **162 mg la interval de 2 săptămâni, > 30 kg** | **162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/mL) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cmin (µg/mL) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cmedie (µg/mL) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 3,58 | 2,08 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După dozarea IV, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg). După dozarea SC, aproximativ 90% din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, pentru ambele scheme de 162 mg cu administrare subcutanată la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbţie

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuţie central a fost de 1,97 l, de distribuţie periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populaţiei pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare dozajul bazat pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, t1/2 efectiv la tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții >= 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulaţie. Clearence-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populaţiei şi a fost 6,25 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentraţie joacă un rol major la concentraţiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentraţii ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

ACG

Administrare subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienţii cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populaţiei aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienţi cu ACG, trataţi cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeaşi structură ca şi modelul de analiză farmacocinetică a populaţiei dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienţii cu PR (vezi Tabelul10).

*Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Subcutanat** | |
| **Parametrul FC pentru Tocilizumab** | **162 mg la interval de 2 săptămâni** | **162 mg în fiecare săptămână** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cmin (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cmedie (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 2,18 | 8,88 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 5,61 | 9,59 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme terapeutice SC

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuaţii foarte mici între valorile minime şi cele maxime, în timp ce au existat fluctuaţii semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90% din concentraţia plasmatică la starea de echilibru (ASCτ) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni şi până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentraţia minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50% mai mare la această populaţie în raport cu concentraţiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populaţiei cu AR. Aceste diferenţe apar din motive necunoscute. Diferenţele farmacocinetice nu sunt însoţite de diferenţe semnificative între parametrii farmacodinamici şi, din această cauză, nu se cunoaşte relevanţa clinică.

La pacienţii cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienţii cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, Cmedie la starea de echilibru a fost cu 51% mai mare la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienţii care cântăreau între 60 şi 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, Cmedie la starea de echilibru a fost cu 129% mai mare la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienţii care cântăreau între 60 şi 100 kg. Pentru pacienţii cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate (n=7).

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienţii cu ACG, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale Tmax au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână şi 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuţie

La pacienţii cu ACG, volumul de distribuţie central a fost de 4,09 l, volumul de distribuţie periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populaţiei şi a fost de 6,7 ml/h la pacienţii cu ACG.

La pacienţii cu ACG, la starea de echilibru, t½ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 şi 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal şi între 4,2 şi 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentraţii serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populaţie a rezultat un t½ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţa renală:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei renale asupra farmacocineticii tocilizumab. Majoritatea pacienţilor din analiza farmacocineticii populaţiei în studiile clinice pentru PR şi ACG aveau funcţie renală normală sau o insuficienţă renală uşoară. Insuficienţa renală uşoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault <) nu influenţează farmacocinetica tocilizumab.

Aproximativ o treime dintre pacienţii înrolaţi în studiul pentru ACG au avut insuficienţă renală moderată la momentul iniţial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la aceşti pacienţi.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

*Insuficienţa hepatică:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei hepatice asupra farmacocineticii tocilizumab.

*Vârstă, sex şi grup etnic:* Analiza farmacocineticii populaţiei la pacienţii cu PR şi ACG a arătat că vârsta, sexul şi originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumab.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaţionale la pacienţii cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii tocilizumab, inclusiv eliminarea şi absorbţia, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcţie de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea şi toxicitatea asupra dezvoltării şi a funcţiei reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt consideraţi a avea potenţial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă şi rezistenţa la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanşarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuţa cynomolgus sau la şoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuţa cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ şi aparatului reproducător, iar la şoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcţiei de reproducere a şoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuţa cynomolgus în perioada incipientă de gestaţie. Totuşi, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg şi zi, a fost observată o uşoară creştere a ratei de avort/moarte embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeţei materne/fetale, nu poate fi exclusă o relaţie a acestor descoperiri cu tocilizumab.

Tratamentul cu un un analog murinic nu a exercitat toxicitate la şoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creşterea scheletală, funcţia imună şi maturarea sexuală.

Profilul de siguranţă non-clinic al tocilizumab maimuţa cynomolgus nu sugerează o diferenţă între calea de administrare subcutanată şi cea intravenoasă.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

L-histidină

Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat

L-treonină

L-metionină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilităţi

În absenţa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

42 luni.

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringa

preumplută poate fi păstrată până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra seringile preumplute în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină şi umiditate.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

0,9 ml soluţie în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix. Seringa este prevăzută cu un sistem de protecţie rigid pentru ac (cauciuc poliizoprenic și polipropilenă) şi un piston steril, acoperit cu fluorotec (cu silicon).

Seringa preumplută Avtozma pentru uzul pacientului este disponibilă în ambalaje care conțin:

* 1 seringă preumplută
* 2 seringi preumplute
* 4 seringi preumplute
* 12 (3 pachete de câte 4) seringi preumplute (pachete multiple)

**Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.**

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Avtozma este disponibil sub formă de seringă preumplută pentru utilizare unică, prevăzută cu un dispozitiv de siguranţă pentru ac. După ce seringa preumplută a fost scoasă din frigider, trebuie să se aştepte 30 de minute înainte de administrarea injecţiei de Avtozma, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Seringa nu trebuie agitată.

După îndepărtarea capacului, administrarea injecţiei trebuie începută în decurs de 5 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului şi blocarea acului. Dacă seringa preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncaţi într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteţi apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncaţi seringa preumplută într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi o seringă preumplută nouă.

Nu utilizaţi dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben sau dacă orice parte a seringii preumplute pare deteriorată.

Instrucţiuni detaliate privind administrarea Avtozma în seringă preumplută sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/24/1896/007

EU/1/24/1896/008

EU/1/24/1896/009

EU/1/24/1896/013

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 14 februarie 2025

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>/.

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

# 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

# 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1), direcţionat împotriva receptorilor solubili şi ai celor membranari ai interleukinei-6.

Excipienți cu efect cunoscut:

*Polisorbat*

Fiecare stilou injector (pen) preumplut de 162 mg conține polisorbat 80 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

# 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. Soluţie limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la galben, cu pH de 5,7 – 6,3 și o osmolalitate de 280 – 340 mmol/kg.

# 4. DATE CLINICE

## 4.1 Indicaţii terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru

 tratamentul pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă şi progresivă, care nu au fost trataţi anterior cu MTX.

 tratamentul pacienţilor adulţi cu PR activă, moderată până la severă, care au avut fie un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat tratamentul cu unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) sau cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La aceşti pacienţi, Avtozma poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că Avtozma scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic şi îmbunătăţeşte funcţia fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Avtozma este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu AINS şi corticosteroizi sistemici (vezi pct. 4.2).

Avtozma poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranţei la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Avtozma administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 12 ani şi peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX (vezi pct. 4.2).

Avtozma poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranţă la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Arterita cu celule gigante (ACG)

Avtozma este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante (ACG) la pacienţii adulţi.

## 4.2 Doze şi mod de administrare

Tocilizumab în forma farmaceutică cu utilizare subcutanată se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut. Tratamentul trebuie iniţiat de către un profesionist în domeniul sănătăţii cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul PR, AIJs, AIJp şi/sau ACG. Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta < 12 ani, deoarece există un risc potențial de injectare intramusculară din cauza stratului mai subțire al țesutului subcutanat.

Prima injecţie trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătăţii calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal îşi poate injecta singur Avtozma numai dacă medicul stabileşte că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar şi a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienţii care trec de la terapia cu tocilizumab pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-şi administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătăţii calificat.

Tuturor pacienţilor trataţi cu Avtozma trebuie să li se dea un Card de atenţionare pentru pacienţi.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienţii sau părinţii/reprezentanţii legali ai pacienţilor trebuie instruiţi să informeze un profesionist din domeniul sănătăţii înainte de a administra următoarea doză, dacă prezintă simptome ale unei reacţii alergice. Pacienţii trebuie să solicite imediat asistenţă medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacţiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

PR

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat, o dată la interval de o săptămână.

Sunt disponibile informaţii limitate în ceea ce priveşte trecerea pacienţilor de la Avtozma forma farmaceutică intravenoasă la Avtozma forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienţii care au trecut de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui profesionist în domeniul sănătăţii calificat.

ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Avtozma poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Avtozma în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreţia medicului şi alegerea pacientului.

PR şi ACG

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (vezi pct. 4.4).

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator | Acţiune |
| > 1 până la 3 x faţă de limita superioară a valorilor normale (LSN) | Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se reduce frecvenţa de administrare a dozei de Avtozma la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).  Se reîncepe administrarea injecţiei la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic. |
| > 3 până la 5 x LSN | Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN.  Pentru creşteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu Avtozma se opreşte. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienţii cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub 2 x 109/l.

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/ l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Menţinerea dozei. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/l, se reîncepe administrarea Avtozma la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei până la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte. |

 Valori scăzute ale număr ului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/μl, se reîncepe administrarea Avtozma la interval de 2 săptămâni şi se creşte frecvenţa de administrare a injecţiei la o săptămână, dacă este adecvat clinic. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte |

RA and GCA

Doză omisă

Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecţii săptămânale de Avtozma în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-şi administreze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea subcutanată a unei injecţii de Avtozma cu administrare la interval de 2 săptămâni, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să fie instruit să-şi administreze imediat doza omisă, iar următoarea doză să fie administrată în următoarea zi programată.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici:*

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii vârstnici > 65 de ani.

*Insuficienţă renală*:

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă (vezi pct. 5.2). Funcţia renală trebuie atent monitorizată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică:*

Avtozma nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Avtozma cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 şi 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

O schimbare a dozei trebuie să fie bazată doar pe o modificare consistentă a greutăţii corporale a pacientului pe parcursul timpului. Avtozma poate fi folosit ca monoterapie sau în asociere cu MTX.

*Pacienți cu AIJs*

La pacienții cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta < 12 ani.

Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat Avtozma.

*Pacienţi cu AIJp:*

La pacienţii cu vârsta peste 12 ani, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta < 12 ani.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator (AIJs și AIJp)

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent şi/sau dozele altor medicamente utilizate concomitent trebuie modificate sau administrarea acestora trebuie oprită şi terapia cu tocilizumab trebuie întreruptă, până când situaţia clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe comorbidităţi care pot modifica valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumabului din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

 Valori anormale ale enzimelor hepatice

| Valori de laborator | Acţiune |
| --- | --- |
| > 1 până la 3 x LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Pentru creşteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea Avtozma până la normalizarea valorilor ALT/AST. |
| > 3 x LSN până la 5 x faţă de LSN | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma, până când valoarea scade la < 3 x LSN şi se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x faţă de LSN. |
| > 5 x faţă de LSN | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a terapiei cu Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 109/l ) | Acţiune |
| NAN > 1 | Se menţine doza. |
| NAN între 0,5 şi 1 | Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile NAN cresc > 1 x 109/ l, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| NAN < 0,5 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a terapiei cu Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

 Valori scăzute ale numărului de trombocite

|  |  |
| --- | --- |
| Valori de laborator (celule x 103/μl) | Acţiune |
| 50 până la 100 | Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul.  Se întrerupe administrarea de Avtozma.  Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 103/ μl, se reîncepe tratamentul cu Avtozma. |
| < 50 | Tratamentul cu Avtozma se opreşte.  Decizia de întrerupere a terapiei cu Avtozma în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient. |

Reducerea frecvenţei administrării tocilizumab din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator nu a fost studiată la pacienţii cu AIJs sau AIJp.

Siguranţa şi eficacitatea formei farmaceutice cu administrare subcutanată a Avtozma la copii cu alte afecţiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătăţirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent luate în considerare la pacienţii care nu prezintă îmbunătăţiri în aceast perioadă.

Doză omisă

Dacă un pacient cu AIJs omite administrarea unei injecții subcutanate săptămânale de Avtozma, în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie îndrumat/ă să utilizeze doza omisă în următoarea zi programată. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de Avtozma din cadrul schemei de adminstrare la interval de 2 săptămâni într-un interval de 7 zile de la doza programată, el/ea ar trebui îndrumat/ă să utilizeze doza omisă imediat, iar umătoarea doză în următoarea zi programată.

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecţii subcutanate de Avtozma în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce îşi aminteşte şi să administreze doza următoare în ziua programată obişnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecţii subcutanate de Avtozma pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să administreze Avtozma, trebuie să contacteze medicul curant sau farmacistul.

Mod de administrare

Avtozma este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecţiei, pacienţii îşi pot injecta singuri Avtozma, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceştia. Conţinutul total (0,9 ml) al stiloului injector (pen-ului) preumplut trebuie administrat sub formă de injecţie subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, coapsă şi parte superioară a braţului) trebuie schimbate, iar injecţiile nu trebuie niciodată administrate în aluniţe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roşie, întărită sau nu este intactă.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat.

Instrucţiuni detaliate pentru administrarea Avtozma în stilou injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţii active, severe (vezi pct. 4.4).

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Avtozma pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării pe cale intravenoasă.

*Trasabilitate*

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul seriei medicamentului administrat trebuie înregistrat clar.

*Infecţii*

La pacienţii cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecţii grave şi uneori infecţii letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Avtozma nu trebuie iniţiat la pacienţii cu infecţii active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienţii la care apar infecţii grave, până când infecţia este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauţi când au în vedere administrarea Avtozma la pacienţii cu antecedente de infecţii recurente sau cronice sau cu afecţiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat şi boală pulmonară interstiţială), care îi pot predispune la infecţii.

La pacienţii care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum Avtozma, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării la timp a infecţiilor grave, deoarece semnele şi simptomele inflamaţiei acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanţilor de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecţie, trebuie luate în considerare atât efectul Avtozma asupra proteinei C-reactive (PCR) şi a neutrofilelor, cât şi semnele şi simptomele infecţiei. Pacienţii și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiţi să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care sugerează o infecţie, pentru a se asigura o evaluare promptă şi iniţierea unui tratament adecvat.

*Tuberculoză*

Aşa cum este recomandat şi pentru alte tratamente biologice, toţi pacienţii trebuie testaţi pentru infecţia TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Pacienţii cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Avtozma. Se reaminteşte medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariţiei rezultatelor fals negative la intradermoreacţia la tuberculină şi la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienţii grav bolnavi sau imunodeprimaţi.

Pacienţii și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu Avtozma apar semne/simptome care sugerează infecţia tuberculoasă (de exemplu, tuse persistentă, astenie/scădere ponderală, subfebrilitate).

*Reactivare virală*

Reactivarea virală (de exemplu, hepatita cu virus B) a fost raportată în cazul terapiilor cu medicamente biologice pentru tratamentul PR. În cadrul studiilor clinice efectuate cu tocilizumab, pacienţii cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluşi din studiu.

*Complicaţii ale diverticulitei*

Cazurile de perforaţie diverticulară, apărute ca o complicaţie a diverticulitei, au fost raportate mai puţin frecvent la pacienţii trataţi cu Avtozma (vezi pct. 4.8). Avtozma trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii cu antecedente de ulceraţie intestinală sau diverticulită. Pacienţii care prezintă simptome ce indică un risc potenţial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia şi/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluaţi prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei care poate fi asociată cu perforaţia gastro-intestinală.

*Reacţii de hipersensibilitate*

Au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea tocilizumab (vezi pct. 4.8). Astfel de reacţii pot fi mai severe şi potenţial letale la pacienţii care au prezentat reacţii de hipersensibilitate în timpul tratamentului anterior cu Avtozma, chiar dacă li s-a administrat premedicaţie cu steroizi şi antihistaminice. Dacă apare o reacţie anafilactică sau altă reacţie de hipersensibilitate gravă, administrarea de Avtozma trebuie oprită imediat, se iniţiază tratamentul adecvat, iar tratamentul cu Avtozma se întrerupe definitiv.

*Boală hepatică activă şi insuficienţă hepatică*

Tratamentul cu Avtozma, în special când este administrat concomitent cu MTX, poate fi asociat cu creşteri ale valorilor transaminazelor hepatice. Prin urmare, se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul la pacienţii cu boală hepatică activă sau insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

*Hepatotoxicitate*

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creşteri tranzitorii sau intermitente, uşoare şi moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creştere a frecvenţei de apariţie a acestor valori crescute a fost observată atunci când tocilizumab a fost administrat în asociere cu medicamente potenţial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcţiei hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienţii tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri grave de leziuni hepatice severe induse medicamentos, inclusiv insuficienţă hepatică acută, hepatită şi icter (vezi pct. 4.8). Cazurile de leziuni hepatice severe au apărut într-un interval de 2 săptămâni până la peste 5 ani de la iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică, care au necesitat transplant hepatic. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă semne sau simptome de leziuni hepatice.

Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Avtozma la pacienţii cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN. Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu valori iniţiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.

La pacienţii cu PR, ACG, AIJs şi AIJp, valorile ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pentru primele 6 luni de tratament, apoi la interval de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, incluzând întrerupererea tratamentului cu Avtozma, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc > 3–5 x LSN, tratamentul cu Avtozma trebuie întrerupt.

*Tulburări hematologice*

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat în asociere cu MTX, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile şi trombocite (vezi pct. 4.8). Pacienţii care au fost trataţi anterior cu un inhibitor TNF pot prezenta un risc crescut de neutropenie.

Iniţierea tratamentului nu este recomandată la pacienţii care nu au fost trataţi anterior cu tocilizumab, dacă aceştia prezintă un NAN sub 2 x 109/l. Se va acorda o atenţie deosebită atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu tocilizumab la pacienţii cu un număr scăzut de trombocite (şi anume, numărul trombocitelor sub 100 x 103/μl). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienţii care ajung la un NAN < 0,5 x 109/l sau un număr al trombocitelor < 50 x 103/μl.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariţie a infecţiilor grave, deşi, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor şi apariţia infecţiilor grave.

La pacienţii cu PR şi ACG, neutrofilele şi trombocitele trebuie monitorizate timp de 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului şi ulterior, conform cu practica clinică standard. Pentru modificările de doze recomandate pe baza NAN şi a numărului de trombocite, vezi pct. 4.2.

La pacienţii cu AIJs și AIJp, neutrofilele şi trombocitele trebuie monitorizate în momentul celei de-a doua administrări şi ulterior, conform regulilor de bună practică clinică (vezi pct. 4.2).

*Parametri lipidici*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate creşteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) şi trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienţilor nu au prezentat creşteri ale indicilor aterogeni, iar creşterile colesterolului total au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

La pacienţii cu PR şi ACG, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după iniţierea tratamentului cu tocilizumab. Pacienţii trebuie trataţi în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

*Tulburări neurologice*

Medicii trebuie să fie atenţi la simptomele care indică un risc potenţial pentru declanşarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potenţialul de apariţie a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

*Malignitate*

Riscul de malignitate este crescut la pacienţii cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot creşte riscul de malignitate.

*Vaccinări*

Vaccinurile vii şi vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranţa clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienţii adulţi cu PR trataţi cu tocilizumab şi MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficace atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât şi la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienţii trataţi doar cu MTX. Înainte de iniţierea tratamentului cu tocilizumab, se recomandă ca toţi pacienţii, în special pacienţii vârstnici, să fie aduşi la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii şi iniţierea tratamentului cu tocilizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

*Risc cardiovascular*

Pacienţii cu PR prezintă un risc crescut pentru tulburările cardiovasculare, iar abordarea terapeutică a factorilor de risc (cum sunt hipertensiunea arterială, hiperlipidemia) trebuie să fie o parte componentă a tratamentului standard uzual.

*Asocierea cu inhibitori TNF*

Nu există experienţă în utilizarea Avtozma cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienţii cu PR. Nu se recomandă administrarea Avtozma în asociere cu alte medicamente biologice.

*ACG*

Avtozma în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute, deoarece eficacitatea în acest tratament nu a fost stabilită. Glucocorticoizii trebuie să fie administraţi în conformitate cu decizia medicului şi ghidurile terapeutice.

*AIJs*

Sindromul de activare macrofagică (SAM) este o tulburare gravă care pune viaţa în pericol şi care se poate dezvolta la pacienţii cu AIJs. În studiile clinice, tocilizumab nu a fost studiat la pacienţi în timpul unui episod activ de SAM.

Excipienţi cu efect cunoscut

*Polisorbat*

Fiecare stilou preumplut a 162 mg conţine polisorbat 80 0,2 mg.

Polisorbații pot provoca reacții alergice. Pacienții cu alergie la polisorbați nu trebuie să ia acest medicament.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de Avtozma 10 mg/kg cu metotrexat 10-25 mg, o dată pe săptămână, nu are un efect semnificativ asupra expunerii la MTX.

Analizele farmacocinetice populaţionale nu au identificat vreun efect al MTX, al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumab la pacienţii cu PR. La pacienţii cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamaţia cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenţi de citokine, cum este Avtozma.

Studiile *in vitro* pe culturi de hepatocite umane au demonstrat că IL-6 determină o diminuare a exprimării enzimelor CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 şi CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienţii cu PR, concentraţiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentraţie similară sau uşor mai mare decât cea observată la subiecţii sănătoşi.

Atunci când se iniţiază sau se opreşte tratamentul cu tocilizumab, pacienţii trataţi cu medicamente care sunt ajustate individual şi sunt metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariţiei sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă. fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizaţi, deoarece poate fi necesară creşterea dozelor pentru menţinerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumab asupra activităţii CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătăţire (t1/2) prin eliminare lung.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Avtozma la femeile gravide. Un studiu la animale a evidenţiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrio-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial la oameni este necunoscut.

Avtozma nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă tocilizumab se excretează în laptele uman. Excreţia Avtozma în lapte nu a fost studiată la animale. Decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Avtozma, trebuie luată ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu Avtozma.

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Tocilizumab are influenţă mică asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameţeli)

## 4.8 Reacţii adverse

Sumarul profilului de siguranţă

Profilul de siguranţă se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienţi expuşi la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienţi au participat la studii clinice pentru PR (n=4009), restul experienţei clinice provenind din studiile pentru ACG (n=149), AIJp (n=240) și AIJs (n=112). Profilul de siguranţă al tocilizumab pentru aceste indicaţii rămâne similar şi nediferenţiat.

Reacţiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent au fost infecţii ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială şi valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecţii grave, complicaţii ale diverticulitei şi reacţii de hipersensibilitate.

Lista reacţiilor adverse prezentată sub formă de tabel

RA apărute în timpul studiilor clinice şi/sau în perioada ulterioară punerii pe piaţă a tocilizumab pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură şi a cazurilor din programele de studiu non- intervenţionale sunt enumerate în Tabelul 1 şi sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvenţă corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) sau foarte rare (< 1/10000). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienţii trataţi cu tocilizumab*

| **Clasificare MedDRA Aparate, sisteme şi organe** | **Categoria de frecvenţă, cu termenul preferat** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Foarte frecvente** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** |
| Infecţii şi infestări | Infecţii ale tractului respirator superior | Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster | Diverticulită |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  |  | Anafilaxie (letală)1, 2, 3 |
| Tulburări endocrine |  |  | Hipotiroidism |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | Hipercolesterolemie\* |  | Hipertrigliceridemie |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Cefalee, ameţeli |  |  |
| Tulburări oculare |  | Conjunctivită |  |  |
| Tulburări vasculare |  | Hipertensiune arterială |  |  |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  | Tuse, dispnee |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale |  | Durere abdominală, ulceraţii bucale, gastrită | Stomatită, ulcer gastric |  |
| Tulburări hepatobiliare |  |  |  | Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficienţă hepatică |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  | Erupţie cutanată tranzitorie, prurit, urticarie |  | Sindrom Stevens- Johnson3 |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  |  | Nefrolitiază |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Reacţie la locul de administrare | Edem periferic, reacţie de hipersensibilitate |  |  |
| Investigaţii diagnostice |  | Creştere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creştere în greutate, creştere a bilirubinemiei totale\* |  |  |

\*Includ creşteri colectate în cadrul monitorizării obişnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

1 Vezi pct. 4.3

2 Vezi pct. 4.4

3 Această reacţie adversă a fost identificată în perioada de observaţie de după punerea pe piaţă, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvenţă a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienţi expuşi la TCZ în studiile clinice.

Administrarea subcutanată

**PR**

Siguranţa administrării subcutanate a tocilizumab în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea şi siguranţa tocilizumab administrat în doză de 162 mg, o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienţi cu PR. La toţi pacienţii s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranţa şi imunogenitatea tocilizumab administrat subcutanat a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab administrat intravenos şi nu au fost observate reacţii adverse noi sau neaşteptate (vezi Tabelul 1). O frecvenţă mai mare a reacţiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în braţele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu braţele în care s-a administrat placebo subcutanat şi forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

*Reacţii la nivelul locului de injectare*

În timpul perioadei controlate de 6 luni, în studiul clinic SC-I, frecvenţa reacţiilor la locul de injectare a fost de 10,1% (64/631) în cazul administrării subcutanate de tocilizumab şi de 2,4% (15/631) în cazul administrării subcutanate de placebo (grupul în care a fost administrată forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă), intervalul de administrare în ambele cazuri fiind o dată la o săptămână. Severitatea reacţiilor la locul de injectare (inclusiv eritem, prurit, durere şi hematom) a fost uşoară până la moderată. Majoritatea reacţiilor s-au remis fără administrarea unui tratament şi niciuna dintre reacţii nu a necesitat întreruperea administrării medicamentului.

*Tulburări hematologice:*

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 2,9% dintre pacienţii cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relaţie clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub 1 x 109/l şi apariţia infecţiilor grave.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienţii cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite ≤ 50 × 103/μl.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durata de 6 luni, au fost observate creşteri ale ALT sau AST la valori ≥ 3 x LSN la 6,5% şi, respectiv 1,4% dintre pacienţii la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului SC-I cu tocilizumab cu durata de 6 luni, 19% dintre pacienţi au prezentat creşteri susţinute ale colesterolului total > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 9% dintre aceştia prezentând o creştere susţinută a valorilor LDL la ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Administrarea subcutanată

**AIJs**

Profilul de siguranţă al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi secțiunea Reacții adverse de mai sus).

*Infecţii*

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab IV.

*Reacţii la locul de injectare (RLI)*

În studiul cu tocilizumab administrat SC (WA28118), un total de 41,2% (21/51) pacienți cu AIJs au raportat RLI la tocilizumab SC. Cele mai frecvente RLI au fost eritemul, pruritul, durerea și tumefacția la locul de injectare. Majoritatea RLI raportate au fost evenimente de Gradul 1 și toate RLI raportate au fost evenimente lipsite de gravitate, niciuna dintre RLI nu a necesitat retragerea pacientului din tratament sau întreruperea administrării dozei.

*Rezultate anormale ale testelor de laborator*

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare de tocilizumab SC (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub 1 × 109/l la 23,5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC. Scăderea numărului de trombocite sub 100 × 103/μl a avut loc la 2% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC. O creștere a ALT sau a AST la ≥3 x LSN a avut loc la 9,8% și, respectiv, 4,0% dintre pacienții tratați cu tocilizumab SC.

*Parametri lipidici*

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare SC (WA28118), 23,4% și, respectiv, 35,4% dintre pacienți au înregistrat o creștere ulterior momentului inițial a valorii colesterolului LDL până la ≥130 mg/dl și a valorii colesterolului total până la ≥200 mg/dl în orice moment pe durata tratamentului în cadrul studiului.

Administrarea subcutanată

**AIJp**

Profilul de siguranţă al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienţi copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienţilor la tocilizumab la nivelul populaţiei totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienţi-ani pentru administrarea IV şi de 50,4 pacienţi-ani pentru forma farmaceutică cu administrare SC. În general, profilul de siguranţă observat la pacienţii cu AIJp a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, cu excepţia RLI (vezi Tabelul 1). Pacienţii cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecţiilor cu tocilizumab SC, comparativ cu pacienţii adulţi cu PR.

*Infecţii*

În cadrul studiului cu tocilizumab SC, frecvenţa infecţiilor în rândul pacienţilor cu AIJp trataţi cu tocilizumab SC a fost comparabilă cu cea observată la pacienţii cu AIJp trataţi cu tocilizumab IV.

*Reacţii la locul de injectare*

În total, 28,8% (15/52) dintre pacienţii cu AIJp au manifestat RLI la administrarea tocilizumab SC. Aceste RLI au survenit la 44% dintre pacienţii cu greutatea de 30 kg sau mai mare, comparativ cu 14,8% dintre pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg. Cele mai frecvente RLI au fost eritem, tumefacţie, hematom, durere şi prurit la locul de injectare. Toate RLI raportate au fost evenimente non-grave, de gradul 1, şi niciuna dintre RLI nu a necesitat oprirea tratamentului pacientului sau întreruperea administrării dozelor.

*Rezultate anormale ale analizelor de laborator*

În cadrul monitorizării obişnuite de laborator a întregii populaţii expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub 1 x 109/l la 15,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC. La 9,6% şi, respectiv, la 3,8% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC s-a înregistrat o creştere a valorilor ALT sau AST ≥ 3 x LSN. Niciunul dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab SC nu a manifestat o scădere la ≤ 50 x 103/μl a numărului de trombocite.

*Parametri lipidici*

În studiul privind administrarea SC, 14,3% şi 12,8% dintre pacienţi au prezentat creşteri faţă de valorile iniţiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl şi, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Administrarea subcutanată

**ACG**

Siguranţa administrării subcutanate a tocilizumab a fost evaluată într-un studiu clinic de fază III (WA28119) cu 251 pacienţi cu ACG. Durata totală a expunerii în pacienţi-ani la nivelul întregii populaţii tratate cu tocilizumab a fost de 138,5 pacienţi-ani pe parcursul fazei placebo-controlate, cu protocol dublu-orb, cu durata de 12 luni, a studiului. Profilul general de siguranţă observat în grupurile de tratament cu tocilizumaba a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab (vezi Tabelul 1).

*Infecţii*

Incidenţa infecţiilor/infecţiilor grave a fost echilibrată între grupul cu tocilizumab administrat săptămânal (200,2/9,7 evenimente per 100 de pacienţi-ani) şi cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute progresiv în decurs de 26 săptămâni (156,0/4,2 evenimente per 100 pacienţi- ani), respectiv cel la care s-a administrat placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (210,2/12,5 evenimente per 100 de pacienţi-ani).

*Reacţii la locul de injectare*

În grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, un total de 6% (6/100) pacienţi au raportat o reacţie adversă la locul unei injecţii subcutanate. Nu a fost raportată nicio reacţie la locul injectării ca eveniment advers grav sau care să necesite întreruperea tratamentului.

*Tulburări hematologice:*

*Neutrofile*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub 1 × 109/l la 4% dintre pacienţii cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Trombocite*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni, cu tocilizumab, un pacient (1%, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub 100 × 103/μl, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub 100 × 103/μl nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, au fost observate creşteri ale ALT la valori ≥3 x LSN la 3% dintre pacienţii grupului la care s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2% în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni şi la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni. O creştere a AST la valori > 3 LSN a fost observată la 1% dintre pacienţii grupului cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

*Parametri lipidici*

În timpul monitorizării obişnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, 34% dintre pacienţi au prezentat creşteri susţinute ale colesterolului total la valori > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 15% dintre aceştia prezentând o creştere susţinută a valorilor LDL la 4,1 mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Administrare intravenoasă

**PR**

Siguranţa administrării tocilizumab a fost studiată în 4 studii clinice controlate cu placebo (studiile II, III, IV şi V), un studiu clinic controlat cu MTX (studiul I) şi perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Perioada controlată dublu-orb a fost de 6 luni în patru studii clinice (studiile I, III, IV şi V) şi de până la 2 ani într-un studiu clinic (studiul II). În studiile clinice controlate, cu design dublu-orb, la 774 pacienţi s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienţi s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD şi 288 pacienţi au fost trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populaţia cu expunere pe termen lung include toţi pacienţii cărora li s-a administrat cel puţin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor clinice. Dintre cei 4009 pacienţi ai acestei populaţii, 3577 au fost trataţi timp cel puţin 6 luni, 3296 timp de cel puţin un an, 2806 au fost trataţi cel puţin 2 ani şi 1222 timp de 3 ani.

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa tuturor infecţiilor raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 127 evenimente per 100 pacienţi-ani, comparativ cu 112 evenimente per 100 pacienţi-ani în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a infecţiilor în grupul tratat cu tocilizumab a fost de 108 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere.

În studiile clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa infecţiilor grave raportate în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD a fost de 5,3 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere, comparativ cu 3,9 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu placebo şi DMARD. În studiul cu administrare în monoterapie, incidenţa infecţiilor grave a fost de 3,6 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu tocilizumab şi 1,5 evenimente per 100 pacienţi-ani expunere în grupul tratat cu MTX.

În cadrul populaţiei expuse pe termen lung, incidenţa generală a infecţiilor grave (bacteriene, virale şi fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienţi-ani. Infecţiile grave raportate, unele cu evoluţie letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecţii pulmonare invazive, inclusiv candidoză, aspergiloză, coccidiodomicoză şi infecţie cu Pneumocystis jiroveci, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie şi artrită bacteriană.

Au fost raportate cazuri de infecţii oportuniste.

*Boală pulmonară interstiţială*

Afectarea funcţiei pulmonare poate creşte riscul dezvoltării de infecţii. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială în perioada ulterioară punerii pe piaţă (inclusiv pneumonită şi fibroză pulmonară), unele dintre acestea având o evoluţie letală.

*Perforaţii gastro-intestinale*

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienţi-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populaţiei, incidenţa generală a perforaţiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienţi-ani. Rapoartele de perforaţii gastro-intestinale asociate cu tocilizumab, au fost descrise iniţial ca şi complicaţii ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforaţii gastro-intestinale inferioare, fistule şi abcese.

*Reacţii asociate perfuziei*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, au fost raportate evenimente adverse asociate perfuziei (evenimente apărute în timpul perfuziei sau până în 24 de ore de la perfuzie) la 6,9% din pacienţii din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD şi la 5,1% din pacienţii din grupul tratat cu placebo şi DMARD. Evenimentele raportate în timpul perfuziei au fost în principal episoade de hipertensiune arterială; evenimentele raportate în decurs de 24 de ore de la terminarea perfuziei au fost cefaleea şi reacţiile cutanate (erupţie cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvenţa reacţiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4009 pacienţi, 0,2%) a fost de câteva ori mai mare după doza de 4 mg/kg, comparativ cu doza de 8 mg/kg. În timpul studiilor clinice deschise şi controlate au fost raportate reacţii de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea tocilizumab şi care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienţi (1,4%) din cei 4009 pacienţi trataţi cu tocilizumab. Aceste reacţii au fost observate, în general, în timpul celei de-a doua până la a cincea perfuzie cu tocilizumab (vezi pct. 4.4). În perioada ulterioară punerii pe piaţă, a fost raportată anafilaxia letală survenită în timpul tratamentului cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

*Valori hematologice anormale:*

*Neutrofile*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, scăderea numărului de neutrofile sub 1 x 109/l a apărut la 3,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienţi, scăderea valorilor NAN < 1 x 109/l a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub 0,5 x 109/l au fost raportate la 0,3% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD. Au fost raportate infecţii asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Trombocite*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub 100 x 103 /μl a apărut la 1,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienţii trataţi cu placebo şi DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa scăderii numărului de trombocite au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

În perioada ulterioară punerii pe piaţă, au apărut foarte rar rapoarte de pancitopenie.

*Creşterea valorilor enzimelor hepatice*

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creşteri tranzitorii ale ALT/AST la valori > 3 x LSN au fost observate la 2,1% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienţii trataţi cu MTX şi la 6,5% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo şi DMARD.

Asocierea de medicamente cu potenţial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creşterea frecvenţei acestor măriri. Creşteri ale ALT/AST la valori > 5 x LSN au fost observate la 0,7% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab în monoterapie şi la 1,4% dintre pacienţii trataţi cu tocilizumab şi DMARD, majoritatea dintre aceştia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienţii trataţi cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidenţa unor concentraţii de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obişnuit de laborator, este de 6,2%. Un total de 5,8% dintre pacienţi au prezentat o creştere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN şi 0,4% au avut o creştere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterilor ALT/AST au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Parametri lipidici*

În timpul studiilor clinice controlate, cu durata de 6 luni, au fost raportate frecvent creşteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol şi/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obişnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienţii care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creşteri de durată ale colesterolului total ≥ 6,2 mmol/l, iar 15% dintre pacienţi au prezentat creşteri de durată ale LDL ≥ 4,1 mmol/l. Creşterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul cu medicamente hipolipemiante.

În timpul perioadei controlate dublu-orb şi cu expunere pe termen lung, caracterul şi incidenţa creşterii parametrilor lipidici au rămas în concordanţă cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

*Malignitate*

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidenţa potenţială a malignităţii după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranţei tratamentului pe termen lung este în desfăşurare.

*Reacţii adverse cutanate*

În perioada ulterioară punerii pe piaţă s-au raportat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson.

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-tocilizumab în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa corelarea dezvoltării anticorpilor cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

## 4.9 Supradozaj

Există date disponibile limitate referitoare la supradozajul cu tocilizumab. A fost raportat un caz de supradozare accidentală la un pacient cu mielom multiplu la care s-a administrat intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacţii adverse.

Nu au fost observate reacţii adverse grave la voluntarii sănătoşi cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, cu toate că a fost raportată apariţia neutropeniei, care a determinat limitarea dozei.

# 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

## 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de interleukină; cod ATC: L04AC07.

Avtozma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât şi de receptorii membranari ai IL-6 (sIL‑6R şi mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R şi mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T şi B, monocite şi fibroblaşti. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducţia secreţiei de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută şi stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză şi neoplazii.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice pentru PR cu tocilizumab au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) şi a fibrinogenului. În concordanţă cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creşteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acţiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producţiei de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienţii trataţi cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menţinerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

În studiul clinic WA28119 pentru ACG au fost observate scăderi rapide similare ale PCR şi VSH împreună cu creşteri uşoare ale concentraţiei medii de hemoglobină eritrocitară. La voluntarii sănătoşi cărora li s-a administrat tocilizumab în doze de 2 până la 28 mg/kg intravenos şi de 81 până la 162 mg subcutanat, numărul absolut de neutrofile a scăzut la cea mai mică valoare la 2 până la 5 zile după administrare. Ulterior, numărul de neutrofile a revenit aproape la valorile iniţiale, în mod dependent de doză. Pacienţii cu PR şi ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecţii sănătoşi) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

**PR**

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab administrat subcutanat în ameliorarea semnelor şi simptomelor PR şi a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 4 articulaţii dureroase şi 4 articulaţii inflamate la momentul iniţial. La toţi pacienţii s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 8 articulaţii dureroase şi 6 articulaţii inflamate la momentul iniţial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg o dată la interval de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg o dată la interval de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienţii cu greutate corporală mică şi scăzută la pacienţii cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanţă cu cel observat la pacienţii trataţi intravenos.

Răspuns clinic

Studiul SC-I a evaluat pacienţi cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, inclusiv la terapia cu unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puţin un inhibitor TNF. În SC-I, 1262 de pacienţi au fost randomizaţi 1:1 pentru a li se administra subcutanat tocilizumab 162 mg la interval de o săptămână sau tocilizumab intravenos 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, în asociere cu DMARD non-biologice. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost diferenţa între procentul de pacienţi care a atins un răspuns ACR20 la săptămâna 24.

Rezultatele din studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

*Tabelul 2. Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienţi) la săptămâna 24*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | SC-Ia | |
|  | TCZ subcutanat 162 mg săptămânal  + DMARD  N=558 | TCZ intravenos 8 mg/kg  + DMARD  N=537 |
| ACR20 la săptămâna 24 | 69,4% | 73,4% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 la săptămâna 24 | 47% | 48,6% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -1,8 (-7.5, 4,0) | |
| ACR70 la săptămâna 24 | 24% | 27,9% |
| Diferenţă ponderată (IÎ 95%) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = tocilizumab

a = Populaţie per Protocol

Pacienţii din studiul clinic SC-I au prezentat un scor al activităţii bolii (DAS28) la momentul iniţial de 6,6 în braţul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în braţul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 faţă de momentul iniţial (îmbunătăţire medie) de 3,5, în ambele braţe de tratament, iar un procent comparabil de pacienţi au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în braţul cu administrare subcutantă (38,4%) şi în braţul cu administrare intravenoasă (36,9%).

*Răspuns radiografic*

Răspunsul radiografic în cazul administrării subcutanate de tocilizumab a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, la pacienţii cu PR activă (SC-II). Studiul II a evaluat pacienţi cu PR activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns clinic inadecvat la tratamentul reumatologic pe existent, inclusiv unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20% au avut în antecedente un răspuns inadecvat la tratamentul cu cel puţin un inhibitor TNF. Au fost înrolaţi pacienţi cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticul fiind stabilit în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puţin 8 articulaţii dureroase şi 6 articulaţii inflamate la momentul iniţial. În studiul SC-II, 656 de pacienţi au fost randomizaţi 2:1 pentru a li se administra tocilizumab subcutanat 162 mg sau placebo, în asociere cu DMARD non-biologice.

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic şi răspunsul a fost exprimat ca modificarea valorii medii Scorului Total Sharp (mTSS) de la momentul iniţial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienţii trataţi cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,062 comparativ cu 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanţă cu cele observate la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat subcutanat o dată la interval de două săptămâni, ACR20 a fost de 60,9%, ACR50 a fost de 39,8% şi ACR70 a fost de 19,7%, comparativ cu pacienţii la care s-a administrat placebo, la care ACR20 a fost de 31,5%, ACR50 de 12,3% şi ACR70 a fost de 5,0%. Pacienţii din braţul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul iniţial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din braţul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 de la momentul iniţial, de 3,1 în braţul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în braţul cu administrare de placebo, iar DAS28 < 26 a fost observat la 32% dintre pacienţii din braţul cu administrare subcutanată şi la 4% la cei din braţul cu administrare de placebo.

*Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii*

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul iniţial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în braţul cu administrare subcutanată, cât şi în braţul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienţi care au atins o îmbunătăţire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul iniţial cu ≥ 0,3 unităţi) a fost de asemenea comparabil în braţul cu administrare subcutanată (65,2%) şi în braţul cu administrare intravenoasă (67,4%), cu o diferenţă ponderată de -2,3% (IÎ 95% -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul iniţial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru braţul cu administrare subcutanată şi de 6,54 în braţul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în braţul cu administrare subcutanată şi de 9,65 în braţul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul iniţial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienţi care au atins o îmbunătăţire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul iniţial cu ≥ 0,3 unităţi) a fost mai mare în cazul tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58%), comparativ cu placebo (46,8%). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice şi mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 şi 5,3), comparativ cu placebo (3,8 şi 2,9).

Administrarea subcutanată

**AIJs**

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii şi siguranţei, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii şi adolescenţi cu AIJs şi vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de tocilizumab cu administrare subcutanată, profilurile farmacocinetic/farmacodinamic şi de siguranţă au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienţii eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcţie de greutatea corporală (GC), pacienţii cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 26) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab în fiecare săptămână (QW), iar pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n =25) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab la interval de10 zile (Q10D; n=8) sau la interval de 2 săptămâni (Q2W; n=17), timp de 52 de săptămâni. Dintre aceşti 51 de pacienţi, 26 (51%) nu fuseseră trataţi anterior cu tocilizumab şi la 25 (49%) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab cu administrare subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidenţiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătăţit toți parametrii analizei exploratorii privind eficacitatea, incluzând scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulaţii (JADAS)-71, pentru pacienții netratați anterior cu TCZ, și a menținut toți parametrii exploratorii privind eficacitatea pentru pacienții care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab IV la cel cu tocilizumab cu administrare subcutanată pe toată durata studiului pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (sub 30 kg și ≥30 kg).

Administrarea subcutanată

**AIJp**

Eficacitate clinică

În cadrul unui studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii şi siguranţei, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii şi adolescenţi cu AIJp şi vârsta între 1 şi 17 ani, pentru stabilirea dozei adecvate de tocilizumab cu administrare subcutanată, profilurile farmacocinetic/farmacodinamic şi de siguranţă au fost comparabile cu cele specifice schemei cu administrare intravenoasă.

Pacienţii eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcţie de greutatea corporală (GC), pacienţii cu o greutate corporală de 30 kg sau peste (n = 25) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab la interval de 2 săptămâni, iar pacienţii cu greutatea corporală mai mică de 30 kg (n =27) fiind trataţi cu doze de 162 mg de tocilizumab la interval de 3 săptămâni, timp de 52 de săptămâni. Dintre aceşti 52 de pacienţi, 37 (71%) nu fuseseră trataţi anterior cu tocilizumab şi la 15 (29%) se administrase tocilizumab pe cale intravenoasă, trecerea la tocilizumab cu administrare subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

Schemele pentru administrare subcutanată a tocilizumab, în doze de 162 mg la interval de 3 săptămâni pentru pacienţii cu greutatea sub 30 kg şi în doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni pentru pacienţii cu greutatea de 30 kg sau peste asigură o expunere farmacocinetică şi răspunsuri farmacodinamice care susţin rezultate privind eficacitatea şi siguranţa similare cu cele obţinute în cazul schemelor de tratament intravenos cu tocilizumab pentru AIJp.

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidenţiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătăţit scorul de activitate a bolii în artrita juvenilă, evaluat pe 71 de articulaţii (*Juvenile Arthritis Activity Score*, JADAS -71) în cazul pacienţilor netrataţi anterior şi a menţinut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienţilor care au trecut de la tratamentul cu tocilizumab pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienţii din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg şi ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

**ACG**

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorităţii clinice, care a evaluat eficacitatea şi siguranţa tocilizumab la pacienţii cu ACG.

Două sute cincizeci şi unu (251) de pacienţi cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolaţi şi repartizaţi în unul dintre cele patru braţe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durata de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durata de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părţii a 2-a a fost să evalueze siguranţa pe termen lung şi menţinerea eficacităţii după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab, rata de recurenţă şi nevoia de tratament cu tocilizumab după 52 de săptămâni şi să obţină o perspectivă asupra potenţialului tocilizumab de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

Au fost comparate două grupuri de subiecţi tratate cu tocilizumab administrat subcutanat (162 mg în fiecare săptămână şi 162 mg la interval de două săptămâni) cu două grupuri diferite de control cu administrare de placebo, randomizate în raport de 2:1:1:1.

Tuturor subiecţilor li s-a administrat tratament de fond cu glucocorticoizi (prednison). Fiecare dintre grupurile tratate cu tocilizumab şi unul dintre grupurile la care s-a administrat placebo au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu prednison administrat în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, în timp ce al doilea grup la care s-a administrat placebo a urmat o schemă de tratament pre-specificată, mai apropiată de practica standard, cu prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni.

Durata terapiei cu glucocorticoizi pe durata screening-ului şi înainte de iniţierea tratamentului cu tocilizumab (sau placebo), a fost similar în toate cele 4 grupuri de tratament (vezi Tabelul 3).

*Tabelul 3. Durata terapiei cu corticosteroizi pe durata screening-ului în studiul WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=50** | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N=51** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=100** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=49** |
| **Durata (zile)** | | | | |
| Medie (DS) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Mediana | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Minim - Maxim | 6 - 63 | 12 – 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Criteriul principal de eficacitate, evaluat prin proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost îndeplinit (Tabelul 4).

Criteriul secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporţia pacienţilor care au obţinut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, îndeplinit (Tabelul 4).

A fost observat un efect superior, semnificativ statistic, al tratamentului cu tocilizumab, faţă de placebo, în obţinerea unei remisiuni durabile fără utilizare de corticosteroizi la săptămâna 52 de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Proporţia pacienţilor care au obţinut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentat în Tabelul 4.

*Criterii secundare*

Evaluarea intervalului de timp până la primul episod de acutizare a ACG a evidenţiat un risc de acutizare semnificativ mai scăzut pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni şi pentru grupul cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni (dacă se compară la un nivel de semnificaţie de 0,01). Doza de tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână a fost asociată, de asemenea, cu o scădere semnificativă clinic a riscului de acutizare, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni la pacienţii care, la intrarea în studiu, prezentau ACG recurentă, precum şi la cei cu boală nou apărută (Tabelul 4).

*Doza cumulativă de glucocorticoizi*

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienţilor care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienţii care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal şi la interval de două săptămâni au fost de 3129,75 mg şi, respectiv, de 3847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni şi decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4023,5 mg şi, respectiv, 5389,5 mg.

*Tabelul 4. Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=50** | **Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni**  **N=51** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=100** | **Tocilizumab 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni**  **N=49** |
| **Criteriul principal de evaluare final** | | | | |
| \*\*\*\*Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26) | | | | |
| Respondenţi la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferenţa neajustată între proporţii  (IÎ 99,5%) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00; 66,00) | 39,06%\* (12,46; 65,66) |
| **Criteriu-cheie secundar de evaluare final** | | | | |
| Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52) | | | | |
| Respondenţi la Săptămâna 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Diferenţa neajustată între proporţii  (IÎ 99,5%) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | 35,41%\*\* (10,41; 60,41) |
| **Alte criterii secundare finale de evaluare** | | | | |
| Timpul până la prima acutizare a ACG1 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)  RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+52)  RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi cu recurenţă; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo +26) RR (IÎ 99%)  Timpul până la prima acutizare a ACG1 (pacienţi noi; grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (IÎ 99%) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\* (0,11; 0,46)  0,39\*\* (0,18; 0,82)  0,23\*\*\* (0,09; 0,61)  0,36 (0,13; 1,00)  0,25\*\*\* (0,09; 0,70)  0,44 (0,14; 1,32) | 0,28\*\* (0,12; 0,66)  0,48 (0,20; 1,16)  0,42 (0,14; 1,28)  0,67 (0,21; 2,10)  0,20\*\*\* (0,05; 0,76)  0,35 (0,09; 1,42) |
| *Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)*  *mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo+262)*  *mediană la Săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab vs placebo +522)* | 3296,00  N/A | N/A  3817,50 | 1862,00\*  1862,00\* | 1862,00\*  1862,00\* |
| **Obiective exploratorii** | | | | |
| Rata anualizată de recurenţă, Săptămâna 52§  Medie (DS) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (pragul de semnificaţie pentru testarea primară şi secundară principală a superiorităţii)

\*\*\*Valoarea p descriptiv <0,005

\*\*\*\*Acutizare: recurenţa semnelor sau simptomelor ACG şi/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creşterea dozei de prednison

Remisiune: absenţa acutizării şi normalizarea valorilor PCR

Remisiune durabilă: remisiune de la săptămâna 12 la săptămâna 52 –Pacienţii trebuie să adere la protocolul definit de prednison în doze scăzute treptat

1 analiza timpului (în zile) între remisiunea clinică şi apariţia primului episod de acutizare a bolii

2 valorile p sunt determinate utilizând o analiză Van Elteren pentru date neparametrice

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

IÎ = Interval de încredere

*Rezultatele privind calitatea vieţii*

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice şi mentale (PCS şi, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătăţire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [4,10 şi, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni; -0,28, placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni; -1.49], cu toate că doar comparaţia dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, IÎ 99%: 8,6; 10,32) a arătat o diferenţă semnificativă statistic (p=0,0024). Pentru MCS, modificările medii între valoarea iniţială şi săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [7,28 şi, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferenţele nu au fost semnificative statistic [p = 0,0252 pentru administrare în fiecare săptămână, p = 0,1468 pentru administrare la interval de 2 săptămâni] şi au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67].

Evaluarea generală a pacientului privind activitatea bolii a utilizat o scală vizuală analogă 0-100 mm (SVA). Modificările medii ale SVA între valoarea iniţială şi săptămâna 52 au fost mai mici (ceea ce arată o îmbunătăţire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal şi la interval de 2 săptămâni [-19,0, -25,3, respectiv], comparativ cu ambele grupuri cu administrare de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni -3,4; placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni -7,2%), cu toate că numai grupul cu tocilizumab administrat la fiecare 2 săptămâni plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 26 săptămâni a prezentat o diferenţă semnificativă statistic faţă de placebo [placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni p = 0,0059, şi placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni p = 0,0081].

Modificările scorului FACIT-Fatigabilitate între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost calculate pentru toate grupurile. Modificările medii ale scorurilor [DS] au fost următoarele: 5,61 [10,115] pentru tocilizumab administrat în fiecare săptămână plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 1,81 [8,836] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, 0,26 [10,702] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi -1,63 [ 6,753] pentru placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni.

Modificările scorurilor EQ5D între momentul iniţial şi săptămâna 52 au fost de 0,10 [0,198] pentru tocilizumab administrat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,05 [0,215] pentru tocilizumab administrat la interval de două săptămâni plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni, de 0,07 [0,293] pentru administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni şi de -0,02 [0,159] pentru administrarea de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni.

Scorurile mai mari indică îmbunătăţirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât şi pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

**PR**

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor şi simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. Studiile I până la V au înrolat pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani cu PR activă, diagnosticată în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR) şi care au avut cel puţin opt articulaţii dureroase şi şase articulaţii inflamate la momentul iniţial.

În Studiul I, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în monoterapie. În Studiile II, III şi V, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu MTX, comparativ cu placebo şi MTX. În Studiul IV, tocilizumab a fost administrat intravenos la interval de patru săptămâni, în asociere cu alte DMARD, comparativ cu placebo şi alte DMARD. Criteriul final de evaluare principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienţi care nu fost trataţi cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare şi care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienţilor (67%) nu au fost trataţi anterior cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 şi săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor pacienţilor li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienţii care au încheiat studiul şi care au fost iniţial randomizaţi în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceştia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final de evaluare principal al studiului a fost procentul de pacienţi care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 şi la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co- principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulaţiilor şi îmbunătăţirea funcţiei fizice.

Studiul III a evaluat 623 de pacienţi care nu au avut un răspuns clinic adecvat la MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg, sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Studiul IV a evaluat 1220 de pacienţi care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul reumatologic existent, incluzând unul sau mai multe DMARD. Au fost administrate doze de tocilizumab de 8 mg/kg sau placebo, la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de DMARD.

Studiul V a evaluat 499 de pacienţi care au avut un răspuns clinic inadecvat sau nu au tolerat unul sau mai multe tratamente cu un inhibitor TNF. Tratamentul cu inhibitorul TNF a fost întrerupt înainte de randomizare. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal).

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg au obţinut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea tocilizumab 8 mg/kg a fost demonstrată faţă de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienţi, independent de statusul factorului reumatoid, vârstă, sex, rasă, numărul de tratamente anterioare sau starea bolii. Timpul până la debut a fost rapid (mai devreme de săptămâna 2) şi gradul de răspuns s-a îmbunătăţit cu durata tratamentului. Răspunsurile durabile continue au fost observate pentru mai mult de 3 ani în faza de extensie deschisă a studiilor I - V, aflate în desfăşurare.

La pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătăţiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulaţii inflamate şi sensibile; evaluarea globală a pacientului şi a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii şi a PCR comparativ cu pacienţii la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienţii din studiile I până la V au avut la momentul iniţial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienţii trataţi cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 faţă de momentul iniţial (îmbunătăţire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienţii din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienţi care au obţinut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienţii din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienţi au obţinut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienţi la 52 de săptămâni şi 33% din pacienţi la săptămâna 24.

În cadrul unei analize comune a rezultatelor din studiile II, III şi IV, procentul de pacienţi care au realizat un răspuns ACR 20, 50 şi 70 a fost semnificativ mai mare (59% vs. 50%, 37% vs. 27%, respectiv 18% vs. 11%) în grupul de pacienţi trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p < 0,03). În mod asemănător, procentul de pacienţi care au obţinut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) a fost semnificativ mai mare (31% comparativ cu 16%) la pacienţii trataţi cu tocilizumab 8 mg/kg şi DMARD, comparativ cu pacienţii trataţi cu tocilizumab 4 mg/kg şi DMARD (p < 0,0001).

*Tabelul 5. Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienţi)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studiul I**  **AMBITION** | | **Studiul II**  **LITHE** | | **Studiul III**  **OPTION** | | **Studiul IV**  **TOWARD** | | **Studiul V**  **RADIATE** | |
| **Săptă mâna** | **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 - Metotrexat*

*PBO - Placebo*

*DMARD - Medicamente antireumatice care modifică boala*

*\*\* - p<0,01, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*\*\*\* - p<0,0001, TCZ vs. PBO + MTX / DMARD*

*Răspuns clinic important*

După 2 ani de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 14% dintre pacienţi au obţinut un răspuns clinic important (menţinerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

*Răspuns radiografic*

În Studiul II, la pacienţii care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic şi exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat şi a componentelor sale, scorul de eroziune şi scorul de îngustare a spaţiului articular. Pacienţii la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienţii trataţi cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menţinut în al doilea an de tratament. Modificarea medie faţă de momentul iniţial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienţii din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (p <0,0001), comparativ cu pacienţii din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

*Tabelul 6. Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **PBO + MTX**  **(+ TCZ din săptămâna 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| Scor Total Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Scor de eroziune | 0,71 | 0,17\* |
| Punctaj JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

*PBO - Placebo*

*MTX - Metotrexat*

*TCZ - Tocilizumab*

*JSN - Îngustarea spaţiului articular*

*\* - p≤0,0001, TCZ vs. PBO + MTX*

*\*\* - p<0,005, TCZ vs. PBO + MTX*

După un an de tratament cu tocilizumab în asociere cu MTX, 85% dintre pacienţi (n=348) nu au prezentat progresia distrugerii structurilor articulare, evaluată prin modificarea Scorului Total Sharp-Genant de zero sau mai puţin, comparativ cu 67% dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo în asociere cu MTX (n=290) (p  0,001). Această situaţie a rămas nemodificată după 2 ani de tratament (83%; n=353). Un procent de 93% dintre pacienţi (93%; n=271) nu au prezentat progresia bolii între săptămâna 52 şi săptămâna 104.

*Efectele asupra stării de sănătate şi asupra calităţii vieţii*

La pacienţii trataţi cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătăţire a calităţii vieţii (Chestionarul de Evaluare a Sănătăţii, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI), chestionarul Short-Form 36 şi Chestionarul de Evaluare Funcţională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătăţiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu pacienţii trataţi cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătăţirea funcţiei fizice s-a menţinut timp de până la 2 ani. La săptămâna 52, modificarea medie a HAQ-DI a fost de -0,58 în grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX, comparativ cu -0,39 în grupul care a primit placebo în asociere cu MTX. Modificarea medie a HAQ-DI s-a menţinut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

*Valorile hemoglobinei*

Îmbunătăţiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienţii trataţi cu tocilizumab, comparativ cu cei trataţi cu DMARD (p< 0,0001). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 şi au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

*Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie*

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durata de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienţi cu PR care au prezentat intoleranţă la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienţi care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienţilor din braţul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni şi placebo sub formă de injecţie subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienţilor din braţul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni plus placebo în perfuzie intravenoasă la interval de 4 săptămâni. A fost observat un efect superior al tratamentului cu tocilizumab în controlul manifestării bolii, comparativ cu tratamentul cu adalimumab, de la momentul iniţial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) şi pentru toate criteriile finale de evaluare secundare ale studiului (tabelul 7).

*Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul clinic VI (WA19924)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **ADA + Placebo**  **(intravenos)**  **N = 162** | **TCZ + Placebo**  **(subcutanat)**  **N = 163** | **valoarea p(a)** |
| **Criteriul final de evaluare principal - Modificarea medie la săptămâna 24 faţă de momentul iniţial** | | | |
| DAS28 (media ajustată) | -1,8 | -3,3 |  |
| Diferenţa medie ajustată (IÎ 95%) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| **Criteriile finale de evaluare secundare - Procentul de pacienţi respondenţi la săptămâna 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 |
| Răspuns ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Răspuns ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Răspuns ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a valoarea p este ajustată în funcţie de regiune şi de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare şi pentru valorile iniţiale ale criteriilor finale de evaluare continue*

*b În cazul lipsei datelor, pacienţii au fost consideraţi non-respondenţi. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.*

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab şi adalimumab. Procentul pacienţilor la care au apărut reacţii adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacţii adverse din braţul cu tocilizumab au fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, iar reacţiile adverse au fost raportate cu o frecvenţă similară, comparativ cu Tabelul 1. În braţul cu tocilizumab a fost raportată o incidenţă mai ridicată a infecţiilor şi infestărilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferenţă în ceea ce priveşte incidenţa infecţiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeaşi natură a parametrilor de laborator de siguranţă (scăderea numărului de neutrofile şi trombocite, creşteri ale valorilor ALT, AST şi creşterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor şi frecvenţa rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienţi (2,5%) din braţul cu tocilizumab şi doi pacienţi (1,2%) din braţul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienţi (6,8%) din braţul cu tocilizumab şi cinci pacienţi (3,1%) din braţul cu adalimumab au prezentat creşteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creşterii valorilor LDL de la momentul iniţial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienţii din braţul cu tocilizumab şi de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienţii din braţul cu adalimumab. Siguranţa observată în braţul cu tocilizumab a fost în concordanţă cu profilul de siguranţă cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacţii adverse noi sau neaşteptate (vezi Tabelul 1).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumab este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinaţie a clearance-ului liniar şi a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării tocilizumab conduce la o creştere a expunerii mai mult decât proporţional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu se modifică în timp. Datorită dependenţei clearance-ului total de concentraţiile serice ale tocilizumab, timpul de înjumătăţire al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentraţie şi variază în funcţie de concentraţia serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populaţiile de pacienţi testate nu indică o relaţie între clearance-ul aparent şi prezenţa anticorpilor anti-medicament.

PR

Administrare intravenoasă

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 3552 de pacienţi cu PR trataţi cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrată în perfuzie în decurs de o oră, la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, o dată pe săptămână sau o dată la interval de două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de 4 săptămâni, au fost estimaţi următorii parametri (media estimată  DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = 38000  13000 h µg/ml, concentraţia minimă (Cmin) = 15,9  13,1 g/ml şi concentraţia maximă (Cmax) = 182  50,4 µg/ml şi ratele de acumulare pentru ASC şi Cmax au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru Cmin (2,49), ceea ce era de aşteptat, ţinând cont de contribuţia clearance-ului non-liniar la concentraţii scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru Cmax şi după 8 şi 20 săptămâni pentru ASC şi respectiv Cmin. ASC, Cmin şi Cmax ale tocilizumab au crescut cu creşterea greutăţii corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ( DS) ale ASC, Cmin şi Cmax ale tocilizumab la starea de echilibru au fost de 50000 ± 16800 μg•h/ml, 24,4 ± 17,5 μg/ml şi, respectiv, 226 ± 50,3 μg/ml, valori care sunt mai mari faţă de valorile expunerii medii pentru populaţia de pacienţi (care cuprinde toate categoriile de greutăţi corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creşteri ale eficacităţii mai mici pentru fiecare creştere incrementală a concentraţiei de tocilizumab, astfel încât la pacienţii trataţi cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creşteri semnificative clinic ale eficacităţii. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze de tocilizumab mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

La pacienţii cu PR, volumul de distribuţie central a fost de 3,72, volumul de distribuţie periferic a fost de 3,35, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 7,07.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulaţie. Clearence-ul total al tocilizumab este dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populaţiei şi a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentraţie joacă un rol major la concentraţiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentraţii ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

T1/2 al tocilizumab este dependent de concentraţie. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, t1/2 efectiv scade cu diminuarea concentraţiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o creştere a ASC şi a Cmin mai mare decât cea proporţională cu doza, pentru doze de 4 şi 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. Cmax creşte proporţional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC şi ale Cmin au fost de 3,2 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populaţiei pe o bază de date compusă din 3552 de pacienţi cu PR trataţi cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săpămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat o dată la interval de 2 săptămâni sau cu o doză de 4mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la interval de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în funcţie de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ( DS) la starea de echilibru a ASC, Cmin şi Cmax pentru tocilizumab au fost de 7970  3432 g•h/ml, 43,0  19,8 g/ml şi respectiv de 49,8  21,0 g/ml. Ratele de acumulare pentru ASC, Cmin şi Cmax au fost de 6,32, 6,30 şi, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC, Cmin şi Cmax a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ( DS) la starea de echilibru a ASC, Cmin şi Cmax pentru tocilizumab au fost de 3430  2660 g•h/ml, 5,7  6,8 g/ml şi respectiv de 13,2  8,8g/ml. Ratele de acumulare pentru ASC, Cmin şi Cmax au fost de 2,67, 6,02 şi, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC, Cmin a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru Cmax a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienţii cu PR, timpul până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime de tocilizumab (tmax) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79%.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, t1/2 aparent dependent de concentraţie este de până la 12 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de o săptămână şi de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la interval de 2 săptămâni la pacienţii cu PR, la starea de echilibru.

AIJs

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu AIJs a fost caracterizată printr-o analiză farmacocinetică a populației care a cuprins 140 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg IV la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 12 mg/kg IV la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate mai mică de 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat în fiecare săptămână (pacienți cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 10 zile sau la interval de 2 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Sunt disponibile date limitate referitoare la expunerile ca urmare a administrării subcutanate a tocilizumab la pacienții cu AIJs cu vârstă mai mică de 2 ani și cu o greutate corporală mai mică de 10 kg.

Pacienții cu AIJs trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab (vezi pct. 4.2).

*Tabelul 8. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg** | **162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 99,8 ± 46,2 | 134 ± 58,6 |
| Cmin (µg/ml) | 79,2 ± 35,6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cmedie (µg/ml) | 91,3 ± 40,4 | 101 ± 43,2 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 4,39 | 3,21 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 săptămână sau 2 săptămâni pentru cele două scheme de administrare SC

După administrarea subcutanată, aproximativ 90% concentraţia plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, atât pentru schema cu doza de 162 mg administrată în fiecare săptămână, cât și pentru schema cu administrarea dozei la interval de 2 săptămâni.

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuţie central a fost de 1,87 l, volumul de distribuţie periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 4,01 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populaţiei şi a fost de 5,7 ml/oră la pacienţii copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, t1/2 efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme cu administrare a dozei de 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni, pe durata unui interval de utilizare a dozareelor, după atingerea stării de echilibru.

AIJp

Administrarea subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienţii cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populaţiei care a cuprins 237 pacienți tratați cu doza de 8 mg/kg IV la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg), cu doza de 10 mg/kg IV la interval de 4 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg), cu doza de 162 mg SC la interval de 2 săptămâni (pacienții cu o greutate ≥ 30 kg) sau cu doza de 162 mg SC la interval de 3 săptămâni (pacienții cu o greutate sub 30 kg).

*Tabelul 9. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ±DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrul farmacocinetic tocilizumab** | **162 mg la interval de 2 săptămâni, > 30 kg** | **162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cmin (µg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cmedie (µg/mlL) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 3,58 | 2,08 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 săptămâni sau 3 săptămâni pentru cele două scheme de administrare subcutanată

După administrarea IV, aproximativ 90% din concentraţia plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12 pentru doza de 10 mg/kg (GC < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza de 8 mg/kg (GC ≥ 30 kg). După administrarea SC, aproximativ 90% din concentraţia plasmatică la starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 12, pentru ambele scheme cu administrare subcutanată a dozei de 162 mg la interval de 2 săptămâni și la interval de 3 săptămâni.

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 96%.

Distribuție

La pacienții copii și adolescenți cu AIJs, volumul de distribuţie central a fost de 1,97 l, de distribuţie periferic a fost de 2,03 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 4,0 l.

Eliminare

Analiza farmacocinetică a populaţiei pentru pacienții cu AIJp a evidențiat un impact proporțional cu mărimea corpului asupra clearance-ului liniar, astfel că trebuie luat în considerare valori ale dozelor bazate pe greutatea corporală (vezi Tabelul 9).

După administrarea subcutanată, t1/2 efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții ≥ 30 kg (doza de 162 mg administrată subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de administrare a dozelor, după atingerea stării de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulaţie. Clearence- ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi non- liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populaţiei şi a fost 6,25 ml/oră. Clearance-ul non-liniar dependent de concentraţie joacă un rol major pentru concentraţiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentraţii plasmatice mari de tocilizumab, clearance-ul este prezentat în principal de clearance-ul liniar.

ACG

Administrare subcutanată

Farmacocinetica tocilizumab la pacienţii cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populaţiei aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienţi cu ACG, trataţi cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat în fiecare săptămână sau cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la interval de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeaşi structură ca şi modelul de analiză farmacocinetică a populaţiei dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienţii cu PR (vezi Tabelul 10).

*Tabelul 10. Parametrii farmacocinetici estimaţi medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Subcutanat** | |
| **Parametrul FC pentru Tocilizumab** | **162 mg la interval de 2 săptămâni** | **162 mg în fiecare săptămână** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cmin (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cmedie (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Rata de acumulare pentru Cmax | 2,18 | 8,88 |
| Rata de acumulare pentru Cmin | 5,61 | 9,59 |
| Rata de acumulare pentru Cmedie sau ASCτ\* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 2 săptămâni sau 1 săptămână pentru cele două scheme de administrare SC

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuaţii foarte mici între valorile minime şi cele maxime, în timp ce au existat fluctuaţii semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90% din concentraţia plasmatică la starea de echilibru (ASCτ) a fost atinsă până în săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni şi până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentraţia minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50% mai mare la această populaţie în raport cu concentraţiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populaţiei cu AR. Aceste diferenţe apar din motive necunoscute. Diferenţele farmacocinetice nu sunt însoţite de diferenţe semnificative între parametrii farmacodinamici şi, din această cauză, nu se cunoaşte relevanţa clinică.

La pacienţii cu AGC, a fost observată o expunere mai ridicată la pacienţii cu o greutate corporală mai mică. În cazul schemei de dozare de 162 mg în fiecare săptămână, Cmedie la starea de echilibru a fost cu 51% mai mare la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienţii care cântăreau între 60 şi 100 kg. În cazul schemei de dozare de 162 mg la interval de 2 săptămâni, Cmedie la starea de echilibru a fost cu 129% mai mare la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 60 kg, comparativ cu pacienţii care cântăreau între 60 şi 100 kg. Pentru pacienţii cu greutate mai mare de 100 kg datele sunt limitate (n=7).

Absorbţie

După administrarea subcutanată la pacienţii cu ACG, t½ prin absorbţie a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale Tmax au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână şi 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuţie

La pacienţii cu ACG, volumul de distribuţie central a fost de 4,09 l, volumul de distribuţie periferic a fost de 3,37 l, rezultând un volum de distribuţie la starea de echilibru de 7,46 l.

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentraţie şi este suma clearance-ului liniar şi a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populaţiei şi a fost de 6,7 ml/h la pacienţii cu ACG.

La pacienţii cu ACG, la starea de echilibru, t½ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 şi 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal şi între 4,2 şi 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentraţii serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populaţie a rezultat un t ½ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţa renală:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei renale asupra farmacocineticii tocilizumab. Majoritatea pacienţilor din analiza farmacocineticii populaţiei în studiile clinice pentru PR şi ACG aveau funcţie renală normală sau o insuficienţă renală uşoară. Insuficienţa renală uşoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault <) nu influenţează farmacocinetica tocilizumab.

Aproximativ o treime dintre pacienţii înrolaţi în studiul pentru ACG au avut insuficienţă renală moderată la momentul iniţial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la aceşti pacienţi.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

*Insuficienţa hepatică:* Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienţei hepatice asupra farmacocineticii tocilizumab.

*Vârstă, sex şi grup etnic:* Analiza farmacocineticii populaţiei la pacienţii cu PR şi ACG a arătat că vârsta, sexul şi originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumab.

Rezultatele din analizele farmacocinetice populaţionale la pacienţii cu AIJs și AIJp au confirmat că dimensiunea corporală este singura covariabilă care are un impact apreciabil asupra farmacocineticii tocilizumab, inclusiv asupra eliminării şi absorbţiaei, astfel încât trebuie să se ia în considerare administrarea dozelor în funcţie de greutatea corporală (vezi tabelele 8 și 9).

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea şi toxicitatea asupra dezvoltării şi a funcţiei reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea deoarece anticorpii monoclonali IgG1 nu sunt consideraţi a avea potenţial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă şi rezistenţa la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanşarea sau progresia cancerului în timpul tratamentului cu tocilizumab. Suplimentar, nu au fost semnalate leziuni proliferative în cadrul unui studiu de toxicitate cronică efectuat timp de 6 luni la maimuţa cynomolgus sau la şoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilităţii în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuţa cynomolgus nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ şi aparatului reproducător, iar la şoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcţiei de reproducere a şoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare-fetale după administrarea la maimuţa cynomolgus în perioada incipientă de gestaţie. Totuşi, la o expunere sistemică mare (> 100 x expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg şi zi, a fost observată o uşoară creştere a ratei de avort/moarte embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină nocivă pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeţei materne/fetale, nu poate fi exclusă o relaţie a acestor descoperiri cu tocilizumab.

Tratamentul cu un un analog murinic nu a exercitat toxicitate la şoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creşterea scheletală, funcţia imună şi maturarea sexuală.

Profilul de siguranţă non-clinic al tocilizumab la maimuţa cynomolgus nu sugerează o diferenţă între calea de administrare subcutanată şi cea intravenoasă.

# 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienţilor

L-histidină

Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat

L-treonină

L-metionină

Polisorbat 80

Apă pentru preparate injectabile

## 6.2 Incompatibilităţi

În absenţa unor studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## 6.3 Perioada de valabilitate

42 luni.

## 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

## 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

0,9 ml soluţie în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix conţinând 162 mg Avtozma intr-un stilou injector (pen) preumplut. Seringa este prevăzută cu un sistem de protecţie rigid pentru ac (cauciuc poliizoprenic și) şi un piston steril, acoperit cu fluorotec (cu silicon).

Stiloul preumplut Avtozma pentru uzul pacientului este disponibil în ambalaje care conțin:

* 1 stilou preumplut
* 2 stilouri preumplute
* 4 stilouri preumplute
* 12 (3 pachete de câte 4) stilouri preumplute (pachete multiple)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Avtozma este disponibil sub formă de stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare unică. După ce stiloul injector (pen-ul) preumplut a fost scos din frigider, trebuie să se aştepte 45 de minute înainte de administrarea injecţiei de Avtozma, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei (18°C până la 28°C). Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecţiei trebuie începută în decurs de 3 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului şi blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncaţi într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi un stiloul injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea capacului acului indicatorul portocaliu nu se mişcă, trebuie să aruncaţi stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. Nu încercaţi să reutilizaţi stiloul injector (pen-ul) preumplut. Stiloul preumplut este blocat, iar acul este acoperit în interiorul capacului acului atunci când încercați să îl reutilizați. Nu repetaţi injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

Nu utilizaţi dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben sau dacă orice parte a stiloului injector (pen) preumplut pare deteriorată.

Instrucţiuni detaliate privind administrarea Avtozma în stiloul injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

# 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

# 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/24/1896/010

EU/1/24/1896/011

EU/1/24/1896/012

EU/1/24/1896/014

# 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 14 februarie 2025

# 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL(FABRICANŢII) SUBSTANŢEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL(FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanților substanţei biologic active

Binex, Ltd,

3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,

Incheon, Republica Coreea

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franța

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spania

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

** Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

 **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

 la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;

 la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie

depuse în acelaşi timp.

 **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) trebuie să asigure un pachet educaţional care să cuprindă indicaţiile terapeutice de PR, AIJs, AIJp şi ACG şi să se adreseze tuturor medicilor care intenţionează să prescrie/administreze Avtozma conţinând următoarele:

 Materialul de informare pentru medici

 Materialul de informare pentru asistente

 Materialul de informare pentru pacienţi

Înainte de distribuirea materialului educaţional, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea naţională competentă, conţinutul şi formatul materialului educaţional, împreună cu un plan de comunicare (inclusiv modul de distribuire).

Materialul de informare pentru medici trebuie să conţină următoarele elemente cheie:

 Referinţe la Rezumatul Caracteristicilor Produsului (de ex., link către website-ul EMA)

 Calcularea dozei (pentru pacienţii cu PR, AIJs şi AIJp), prepararea perfuziei şi viteza perfuziei

 Riscul de infecţii grave

 Medicamentul nu trebuie administrat pacienţilor cu infecţii active sau suspectate

 Medicamentul poate diminua semnele şi simptomele infecţiei acute întârziind diagnosticarea

 Riscul de hepatotoxicitate

 Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare iniţierea tratamentului cu tocilizumab la pacienţi cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x limita superioară a normalului (LSN). Tratamentul nu este recomandat la pacienţii cu ALT sau AST > 5 x LSN.

 La pacienţii cu PR, ACG, AIJp şi AIJs, ALT/AST trebuie monitorizate la fiecare 4 până la 8 săptămâni în primele 6 luni de tratament, iar în continuare, la fiecare 12 săptămâni. Recomandările de modificare a dozei, incluzând întreruperea tratamentului cu tocilizumab, datorită valorilor anormale ale enzimelor hepatice, sunt conforme cu informaţiile de la pct. 4.2 din RCP.

 Riscul de perforaţii gastro-intestinale, în special la pacienţii cu antecedente de diverticulită sau ulceraţii intestinale

 Detalii referitoare la modul de raportare a reacţiilor adverse grave

 Materialul de informare pentru pacient (a se da pacienţilor de către personalul medical)

 Instrucţiuni referitoare la modul de diagnosticare a Sindromului de Activare Macrofagică la pacienţii cu AIJs

 Recomandări pentru întreruperea administrării la pacienţii cu AIJs şi AIJp.

Materialul de informare pentru asistente trebuie să conţină următoarele elemente cheie:

 Prevenirea erorilor medicale şi ale reacţiilor din timpul administrării injecţiei/perfuziei

 Pregătirea injecţiei/perfuziei

 Viteza perfuziei

 Monitorizarea pacienţilor pentru reacţiile din timpul administrării injecţiei/perfuziei

 Detalii referitoare la modul de raportare a reacţiilor adverse grave

Materialul de informare pentru pacient trebuie să conţină următoarele elemente cheie:

 Prospect (cu instrucţiuni pentru utilizare pentru calea de administrare subcutanată) (de exemplu, link către site-ul EMA)

 Cardul de atenţionare pentru pacient

- pentru a preveni riscul apariţiei infecţiilor care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. În plus, pot reapărea unele infecţii anterioare.

- pentru a preveni riscul că, pacienţii care utilizează Avtozma pot dezvolta complicaţii ale diverticulitei care pot deveni grave dacă nu sunt tratate.

- pentru a preveni riscul că, pacienţii care utilizează Avtozma pot dezvolta cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru testele funcţiei hepatice. Pacienţii trebuie să-şi informeze imediat medicul dacă prezintă semne şi simptome ale toxicităţii hepatice, incluzând oboseală, durere abdominală şi icter.

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon conţine tocilizumab 80 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

80 mg/4 ml

1 flacon a 4 ml

4 flacoane a 4 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare

Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/001 1 flacon

EU/1/24/1896/002 4 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon conţine tocilizumab 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă

200 mg/10 ml

1 flacon a 10 ml

4 flacoane a 10 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare

Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/003 1 flacon

EU/1/24/1896/004 4 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 flacon conţine tocilizumab 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluţie perfuzabilă.

400 mg/20 ml

1 flacon a 20 ml

4 flacoane a 20 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare

Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ŞI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/005 1 flacon

EU/1/24/1896/006 4 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 seringă preumplută conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

2 seringi preumplute

4 seringi preumplute

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/007 1 seringă preumplută

EU/1/24/1896/008 4 seringi preumplute

EU/1/24/1896/013 2 seringi preumplute

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 seringă preumplută conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

Ambalaj multiplu: 12 (3 cutii a câte 4) seringi preumplute

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) seringi preumplute (ambalaj multiplu)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 seringă preumplută conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în seringă preumplută

4 seringi preumplute. Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa seringa în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 30 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra seringa preumplută în cutie, pentru a fi protejată de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) seringi preumplute (ambalaj multiplu)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 stilou injector (pen) preumplut conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 stilou injector (pen) preumplut

2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/010 1 stilou injector (pen-ul) preumplut

EU/1/24/1896/011 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

EU/1/24/1896/014 2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (CU CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 stilou injector (pen) preumplut conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Ambalaj multiplu: 12 (3 cutii a câte 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa stiloul injector (pen-ul) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen) preumplut în cutie, pentru a fi protejată de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (FĂRĂ CHENARUL ALBASTRU) – Ambalaj multiplu**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

tocilizumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

1 stilou injector (pen) preumplut conţine tocilizumab 162 mg

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienți: L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Deoarece cutia este componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi comercializată separat.

162 mg/0,9 ml

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A se lăsa stiloul injector (pen) preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, timp de 45 de minute înainte de utilizare

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider (2°C-8°C)

A nu se congela

După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C

A se păstra stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină şi umiditate

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) stilouri injectoare (pen-uri) preumplute (ambalaj multiplu)

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

avtozma 162 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

utilizare i.v.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

80 mg/4 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

utilizare i.v.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

200 mg/10 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Avtozma 20 mg/ml, concentrat pentru soluţie perfuzabilă

tocilizumab

i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

perfuzie i.v.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

400 mg/20 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Avtozma 162 mg injecţie

tocilizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

162 mg/0,9 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Avtozma 162 mg injecţie

tocilizumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

162 mg/0,9 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Avtozma 20 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă**

tocilizumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenţionare pentru pacient**, care conţine informaţii importante de siguranţă pe care trebuie să le cunoaşteţi, înainte şi în timpul tratamentului cu Avtozma.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Avtozma

3. Cum este administrat Avtozma

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Avtozma

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

## 1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

Avtozma conţine substanţa activă tocilizumab, care este o proteină obţinută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) şi care blochează acţiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului şi blocarea ei poate reduce inflamaţia. Avtozma ajută la reducerea unor simptome, cum ar fi durerea şi inflamarea articulaţiilor dumneavoastră şi de asemenea, vă îmbunătăţeşte performanţele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Avtozma încetineşte distrucţia cartilajelor şi a oaselor la nivelul articulaţiilor cauzată de boală şi vă îmbunătăţeşte capacitatea de desfăşurare a activităţilor zilnice obişnuite.

 **Avtozma este utilizat pentru tratamentul pacienţilor adulţi** cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acţionat eficient. Avtozma este administrat de obicei în asociere cu metotrexat. Cu toate acestea, Avtozma poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

 Avtozma poate fi utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienţilor cu poliartrită reumatoidă activă şi progresivă, severă, care nu au fost trataţi anterior cu metotrexat.

 **Avtozma este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJs.** Avtozma este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani şi peste, cu ***artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs) activă***, o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii, precum şi febră şi urticarie. Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele AIJs şi poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

 **Avtozma este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJp.** Avtozma este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani şi peste, cu ***artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)*** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii. Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele AIJp şi poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

 **Avtozma este utilizat pentru tratamentul adulţilor şi copiilor** cu vârsta de 2 ani şi peste, cu **sindrom de eliberare de citokine (SEC)** sever sau care pune viaţa în pericol, o reacţie adversă care apare la pacienţii trataţi cu terapii pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR) utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de cancer.

 **Avtozma este utilizat pentru tratamentul adulţilor** cu boala coronavirus 2019 (COVID-19), care sunt tratați cu corticosteroizi sistemici și au nevoie de administrare suplimentară de oxigen sau ventilație mecanică.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să vi se administreze Avtozma

**Nu trebuie să vi se administreze Avtozma**

 dacă sunteţi **alergic** la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). (Consultați atenţionările speciale de la sfârșitul acestei secțiuni, la subtitlul „Avtozma conține polisorbat”)

 dacă aveţi o infecţie activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situaţii se aplică în cazul dumneavoastră, spuneţi medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să vi se administreze Avtozma, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

 Dacă suferiţi o **reacţie alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respiraţie şuierătoare, ameţeli severe sau senzaţie de leşin, umflarea buzelor sau urticarie, în timpul sau după administrarea perfuziei, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră**.

 Dacă aveţi o **infecţie** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceţi adesea infecţii. **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simţiţi bine. Avtozma poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecţiilor şi tratamentul poate agrava o infecţie existentă sau poate creşte şansele de a face o nouă infecţie.

 Dacă aţi avut **tuberculoză**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne şi simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară) sau orice alte infecţii, comunicaţi imediat acest lucru medicului dumneavoastră.

 Dacă aţi avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneţi medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale şi modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.

 Dacă aveţi **boli hepatice**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcţia ficatului.

 **Dacă un pacient** (adult sau copil) **a făcut recent sau dacă intenţionează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toţi pacienţii, în special copiii, trebuie să fie la zi cu programul de vaccinări înainte de începerea tratamentului cu Avtozma, cu excepția cazului când este necesară inițierea tratamentului de urgență. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă aveţi **cancer**, spuneţi medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteţi utiliza Avtozma.

 Dacă prezentaţi **factori de risc cardiovascular,** cum ar fi tensiune arterială crescută şi valori crescute ale colesterolului, spuneţi medicului dumneavoastră. Aceşti factori trebuie monitorizaţi în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă prezentaţi **tulburări a funcţiei rinichilor,** moderate până la severe, veţi fi monitorizat de medicul dumneavoastră.

 Dacă aveţi **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma şi în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveţi un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

**Copii şi adolescenţi**

Avtozma nu este recomandat pentru administrare copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Dacă un copil are antecedent de ***sindrom de activare macrofagică*** (activarea şi proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneţi medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat Avtozma.

**Avtozma împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent (sau copilul dumneavoastră, în cazul în care el este pacientul, ia sau a luat recent) orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripţie medicală. Avtozma poate influenţa acţiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresaţi-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizaţi medicamente care conţin una din următoarele substanţe active:

 metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamaţiei

 simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea **concentraţiilor de colesterol**

 blocante ale canalelor de calciu (de exemplu amlodipină), administrate pentru tratarea **tensiunii arteriale crescute**

 teofilină, utilizată pentru tratarea **astmului bronşic**

 warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca **anticoagulante**

 fenitoină, administrată pentru tratarea **convulsiilor**

 ciclosporină, utilizată pentru **supresia sistemului imunitar**, în timpul transplantului de organe

 benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul **anxietăţii.**

Din cauza lipsei experienţei clinice, nu se recomandă utilizarea tocilizumab în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

**Avtozma nu trebuie administrat în timpul sarcinii**, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă este posibil să fiţi gravidă sau dacă intenţionaţi să rămâneţi gravidă.

**Femeile cu potenţial fertil** trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi până la 3 luni după tratament.

**Opriţi alăptarea dacă vi se va administra Avtozma** şi discutaţi cu medicul dumneavoastră. Aşteptaţi o perioadă de cel puţin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Avtozma, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaşte dacă Avtozma trece în lapte.

Datele disponibile până în prezent nu sugerează niciun efect al acestui tratament asupra fertilităţii.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Acest medicament poate provoca ameţeli. Dacă vă simţiţi ameţit, nu conduceţi şi nu folosiţi utilaje.

**Avtozma conţine polisorbat**

Acest medicament conţine 0,5 mg polisorbat 80 în fiecare ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

## 3. Cum se administrează Avtozma

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripţie medicală restrictivă de către medicul dumneavoastră.

Avtozma vi se va administra **sub forma unei perfuzii, într-una din vene, de către un medic sau o asistentă medicală.** Aceştia vor dilua soluţia, vor instala perfuzia intravenoasă şi vă vor urmări în timpul şi după tratament.

**Pacienţi adulţi cu PR**

Doza uzuală de Avtozma este de 8 mg pe kg corp. În funcţie de răspunsul la tratament, medicul dumneavoastră poate scădea doza la 4 mg/kg iar apoi să o crească înapoi la 8 mg/kg, când este cazul.

Pacienţilor adulţi li se va administra Avtozma o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), într-un interval de o oră.

**Copii cu AIJs (cu vârsta de 2 ani şi peste)**

Doza uzuală de Avtozma depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

 Dacă aveţi greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **12 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

 Dacă aveţi greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiilor cu AIJs li se va administra Avtozma o dată la interval de 2 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

**Copii cu AIJp (cu vârsta de 2 ani şi peste)**

Doza uzuală de Avtozma depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

 Dacă aveţi greutatea mai mică de 30 kg, doza este de **10 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

 Dacă aveţi greutatea de 30 kg sau mai mare, doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiilor cu AIJp li se va administra Avtozma o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

**Pacienţi cu SEC**

Doza uzuală de Avtozma este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este de 30 kg sau mai mult**. Doza este de **12 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care aceasta este mai mică de 30 kg.**

Avtozma poate fi administrat separat sau împreună cu corticosteroizi.

**Pacienți cu COVID-19**

Doza uzuală de Avtozma este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală**. Poate fi necesară o a doua doză.

**Dacă vi se administrează mai mult Avtozma decât trebuie**

Întrucât Avtozma vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puţin probabil să vi se administreze prea mult.

Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat, discutaţi cu medicul dumneavoastră.

**Dacă omiteţi o doză de Avtozma**

Întrucât Avtozma vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puţin probabil să se omită o doză. Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

**Dacă vi se opreşte administrarea de Avtozma**

Nu trebuie să opriţi administrarea de Avtozma fără să discutaţi întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, Avtozma poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacţiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puţin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de Avtozma.

**Posibile reacţii adverse grave:** adresaţi-vă imediat unui medic.

*Acestea sunt reacţii adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

**Reacţii alergice** în timpul sau după administrarea injecţiei:

 dificultate la respiraţie, senzaţie de apăsare la nivelul pieptului sau senzaţie de leşin

 erupţie pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feţei

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

**Semne de infecţii grave:**

 febră şi frisoane

 vezicule pe piele sau în gură

 durere de stomac

**Semne şi simptome ale toxicităţii hepatice**

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienţi*

 oboseală

 durere abdominală

 icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

**Reacţii adverse foarte frecvente:**

*Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreţii nazale abundente, durere în gât şi durere de cap

 concentraţii crescute de grăsimi în sânge (colesterol)

**Reacţii adverse frecvente:**

*Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale plămânilor (pneumonie)

 herpes zoster

 leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule

 infecţii ale pielii (celulită), uneori cu febră şi frisoane

 erupţie trecătoare pe piele şi mâncărime, urticarie

 reacţii alergice (de hipersensibilitate)

 infecţii ale ochiului (conjunctivită)

 durere de cap, ameţeli, tensiune arterială mare

 ulceraţii în gură, durere de stomac

 retenţie de fluide (edeme) la nivelul porţiunii inferioare a picioarelor, creştere în greutate

 tuse, senzație de lipsă de aer

 număr scăzut de globule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)

 rezultate anormale ale testelor pentru funcţia ficatului (creşteri ale transaminazelor)

 creşterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge

 niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

**Reacţii adverse mai puţin frecvente:**

*Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienţi*

 diverticulită (febră, greaţă, diaree, constipaţie, durere de stomac)

 zone roşii tumefiate în gură

 cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)

 ulcer la nivelul stomacului

 pietre la rinichi

 scăderea activităţii tiroidei

**Reacţii adverse rare:**

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienţi*

 sindrom Stevens-Johnson (erupţie pe piele care poate determina apariţia de vezicule şi descuamarea severă a pielii)

 reacţii alergice letale (anafilaxie [letală])

 inflamarea ficatului (hepatită), icter

**Reacţii adverse foarte rare:**

*Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienţi*

 număr scăzut de globule albe, globule roşii şi plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge

 insuficienţă hepatică

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**Pacienţii cu AIJs**

În general, reacţiile adverse care apar la pacienţii cu AIJs sunt de acelaşi tip cu cele observate la pacienţii adulţi cu PR. Unele reacţii adverse au fost observate mai frecvent: inflamaţie la nivelul nasului şi gâtului, diaree, număr scăzut de globule albe ale sângelui şi valori crescute ale transaminazelor hepatice.

**Pacienţii cu AIJp**

În general, reacţiile adverse care apar la pacienţii cu AIJp sunt de acelaşi tip cu cele observate la pacienţii adulţi cu PR. Unele reacţii adverse au fost observate mai frecvent: inflamaţie la nivelul nasului şi gâtului, durere de cap, senzaţie de rău (greaţă) şi număr scăzut de globule albe ale sângelui.

## 5. Cum se păstrează Avtozma

Nu lăsaţi Avtozma la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Păstraţi flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată cu soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,9% sau soluție pentru preparate injectabile de clorură de sodiu 0,45% poate fi păstrată în stare refrigerată timp de până la 1 lună sau la temperatura camerei până la 30 °C timp de până la 48 de ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Avtozma**

 Substanţa activă este tocilizumab.

Fiecare flacon a 4 ml conţine tocilizumab 80 mg (20 mg/ml).

Fiecare flacon a 10 ml conţine tocilizumab 200 mg (20 mg/ml).

Fiecare flacon a 20 ml conţine tocilizumab 400 mg (20 mg/ml).

 Celelalte componente sunt L‑histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L‑treonină, L‑metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Avtozma şi conţinutul ambalajului**

Avtozma este un concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Concentratul este limpede până la ușor opalescent, incolor până la galben pal.

Avtozma este disponibil în flacoane conţinând 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă. Mărimea ambalajului este de 1 şi 4 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franța

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tlf: +45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49(0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhs.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/.>

**Următoarele informaţii sunt destinate numai profesioniştilor din domeniul sănătăţii:**

**Instrucţiuni pentru diluare înaintea administrării**

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezenţa unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluţiile care sunt clare până la ușor opalescente, incolore până la slab gălbui şi lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea Avtozma trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile. Pentru pungile de perfuzie fabricate din clorură de polivinil (PVC), trebuie utilizate pungi de perfuzie fără di(2-etilhexil)ftalat (fără DEHP).

**Pacienţii adulţi cu PR, COVID-19 şi SEC (≥ 30 kg)**

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

**Utilizarea la copii şi adolescenţi**

**Pacienţii cu AIJs, AIJp şi SEC cu greutate ≥ 30 kg**

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

**Pacienţii cu AIJs şi SEC cu greutate < 30 kg**

Dintr-o pungă de 50 ml de perfuzie se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă, sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

**Pacienţii cu AIJp cu greutate < 30 kg**

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiţii aseptice, un volum de soluţie injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau 4,5 mg/ml (0,45%) egal cu volumul de concentrat de Avtozma necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Avtozma (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon şi introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluţia, se întoarce punga uşor, pentru a se evita formarea de spumă.

Avtozma este recomandat doar pentru administrare în doză unică.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

tocilizumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenţionare pentru pacient**, care conţine informaţii importante de siguranţă pe care trebuie să le cunoaşteţi, înainte şi în timpul tratamentului cu Avtozma.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Avtozma

3. Cum să utilizaţi Avtozma

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Avtozma

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

7. Instrucțiuni de utilizare

## 1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

Avtozma conţine substanţa activă tocilizumab, care este o proteină obţinută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), care blochează acţiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului şi blocarea ei poate reduce inflamaţia. Avtozma este utilizat pentru tratamentul:

 **pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă,** o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acţionat eficient.

 **pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) activă şi progresivă, severă,** care nu au fost trataţi anterior cu metotrexat.

Avtozma ajută la reducerea unor simptome de PR cum ar fi durerea şi inflamarea articulaţiilor dumneavoastră şi de asemenea, vă îmbunătăţeşte performanţele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Avtozma încetineşte progresia leziunilor cartilajelor şi a oaselor de la nivelul articulaţiilor cauzată de boală şi vă îmbunătăţeşte capacitatea de desfăşurare a activităţilor zilnice obişnuite.

Avtozma este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Avtozma poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

 **pacienţilor adulţi cu o afecţiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG),** provocată de inflamaţia celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului şi gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală şi dureri la nivelul maxilarului. Consecinţele pot include accidente vasculare cerebrale şi orbire.

Avtozma poate reduce durerea şi tumefacţia la nivelul arterelor şi venelor de la nivelul capului, gâtului şi braţelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceştia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacţii adverse dacă sunt utilizaţi în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Avtozma la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizaţi pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în acelaşi timp ACG.

 **copii și adolescenți, cu vârsta de 1 an și peste, cu *artrită idiopatică juvenilă sistemică* (AIJs) activă,** o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

 **copii şi adolescenţi cu vârsta de 2 ani şi peste**, **cu *artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)* activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii.

Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

## Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Avtozma

**Nu trebuie să utilizaţi Avtozma**

 dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiţi sunteţi/este alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). (A se vedea avertismentele speciale de la sfârșitul acestei secțiuni la subtitlul „Avtozma conține polisorbat”)

 dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiţi aveţi/are o infecţie activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situaţii se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă unui medic. Nu utilizaţi Avtozma.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să începeţi tratamentul cu Avtozma, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

 Dacă manifestaţi o **reacţie alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respiraţie şuierătoare, ameţeli severe sau senzaţie de leşin, umflare a buzelor, limbii, feţei sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupţie trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecţiei, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră**.

 Dacă manifestaţi orice simptome caracteristice unei reacţii alergice după administrarea de Avtozma, nu vă administraţi doza următoare decât dacă v-aţi informat medicul despre aceasta ŞI medicul dumneavoastră v-a spus să vă administraţi următoarea doză.

 Dacă aveţi o **infecţie** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceţi adesea infecţii. **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simţiţi bine. Avtozma poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecţiilor şi tratamentul poate agrava o infecţie existentă sau poate creşte şansele de a face o nouă infecţie.

 Dacă aţi avut **tuberculoză**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne şi simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară) sau orice alte infecţii, spuneţi imediat acest lucru medicului dumneavoastră.

 Dacă aţi avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneţi medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale şi modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.

 Dacă aveţi **boli hepatice**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcţia ficatului.

 **Dacă vreun pacient a facut recent sau dacă intenţionează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toţi pacienţii trebuie să fie la zi cu programul de vaccinări înainte de începerea tratamentului cu Avtozma. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă aveţi **cancer**, spuneţi medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteţi utiliza Avtozma.

 Dacă prezentaţi **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută şi valori crescute ale colesterolului, spuneţi medicului dumneavoastră. Aceşti factori trebuie monitorizaţi în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă prezentaţi **tulburări ale funcţiei rinichilor**, moderate până la severe, veţi fi monitorizaţi de medicul dumneavoastră.

 Dacă aveţi **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveţi un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

**Copii şi adolescenţi**

Avtozma sub formă de injecţie subcutanată nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 1 an. Avtozma nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs, având greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de ***sindrom de activare macrofagică*** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se poate administra, cu toate acestea, Avtozma.

**Avtozma împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente. Avtozma poate influenţa acţiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresaţi-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizaţi medicamente care conţin una din următoarele substanţe active:

 metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamaţiei

 simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentraţiilor de colesterol

 blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute

 teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronşic

 warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante

 fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor

 ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe

 benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietăţii

Din cauza lipsei experienţei clinice, nu se recomandă utilizarea tocilizumab în asociere cu alte

medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

**Avtozma nu trebuie administrat în timpul sarcinii**, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă este posibil să fiţi gravidă sau dacă intenţionaţi să rămâneţi gravidă.

**Femeile aflate în perioada fertilă** trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi până la 3 luni după tratament.

**Opriţi alăptarea dacă vi se va administra Avtozma** şi discutaţi cu medicul dumneavoastră. Aşteptaţi o perioadă de cel puţin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Avtozma, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaşte dacă Avtozma trece în lapte.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Acest medicament poate provoca ameţeli. Dacă vă simţiţi ameţit, nu conduceţi şi nu folosiţi utilaje.

**Avtozma conţine polisorbat**

Acest medicament conţine 0,2 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Avtozma

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteţi sigur.

Tratamentul va fi prescris şi iniţiat de către profesionişti din domeniul sănătăţii cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

**Doza recomandată**

Doza pentru adulţi cu PR şi ACG este de 162 mg (conţinutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

**Copii şi adolescenţi cu AIJs (vârsta de 1 an şi peste)**

**Doza obişnuită de Avtozma depinde de greutatea corporală a pacientului.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conţinutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni**.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conţinutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână**.**

**Copii şi adolescenţi cu AIJp (vârsta de 2 ani şi peste)**

**Doza obişnuită de Avtozma depinde de greutatea corporală a pacientului.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conţinutul din 1 seringă preumplută), administrată **o dată la 3 săptămâni.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conţinutul din 1 seringă preumplută), administrată **o dată la 2 săptămâni.**

Avtozma se administrează sub formă de injecţie sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Avtozma. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteţi să vă injectaţi singur Avtozma. În acest caz, veţi fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecţia. În cazul pacienţilor care nu îşi pot administra singuri injecţia, precum copiii, părinţii şi persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiţi cu privire la modul de injectare Avtozma.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiţi aveţi/are vreo întrebare legată de modul în care să vă administraţi injecţia. Veţi găsi “Instrucţiuni pentru administrare” la sfârşitul acestui prospect.

## Dacă utilizaţi mai mult Avtozma decât trebuie

Întrucât Avtozma se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, este puţin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

**Dacă un adult cu PR sau ACG sau un copil sau adolescent cu AIJs omite sau uită o doză** Este foarte important să utilizaţi Avtozma exact aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră**.** Păstraţi evidenţa următoarei dumneavoastră doze

 Dacă omiteţi să vă administraţi doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi-vă doza în ziua următoare programată.

 Dacă omiteţi doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi-vă injecţia imediat ce vă amintiţi, iar pentru administrarea următoarei doze, urmaţi programul normal stabilit.

 Dacă omiteţi doza pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteţi sigur când să vă administraţi injecţia de Avtozma, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

**Dacă un copil sau un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză**

Este foarte important să utilizaţi Avtozma exact aşa cum a prescris medicul**.** Păstraţi evidenţa următoarei doze

 Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi doza imediat ce vă amintiţi, iar pentru administrarea următoarei doze, urmaţi programul normal stabilit.

 Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteţi sigur când trebuie să administraţi injecţia de Avtozma, contactaţi medicul sau farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Avtozma**

Nu trebuie să opriţi utilizarea de Avtozma fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, Avtozma poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puţin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de Avtozma.

**Posibile reacţii adverse grave: adresaţi-vă imediat unui medic.**

*Acestea sunt reacţii adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

**Reacţii alergice** în timpul sau după administrarea injecţiei:

 dificultate la respiraţie, senzaţie de apăsare la nivelul pieptului sau senzaţie de leşin

 erupţie pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feţei

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

**Semne de infecţii grave**:

 febră şi frisoane

 vezicule pe piele sau în gură

 durere de stomac

**Semne şi simptome ale toxicităţii hepatice**

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienţi*

 oboseală

 durere abdominală

 icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

**Reacţii adverse foarte frecvente**:

*Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreţii nazale abundente, durere în gât şi durere de cap

 concentraţii crescute de grăsimi în sânge (*colesterol*)

 reacţii la locul de injectare

**Reacţii adverse frecvente**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale plămânilor (pneumonie)

 herpes zoster

 leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule

 infecţii ale pielii (celulită), însoţite uneori de febră şi frisoane

 erupţie trecătoare pe piele şi mâncărime, urticarie

 reacţii alergice (de hipersensibilitate)

 infecţii ale ochiului (conjunctivită)

 durere de cap, ameţeli, tensiune arterială mare

 ulceraţii în gură, durere de stomac

 retenţie de fluide (edem) la nivelul porţiunii inferioare a picioarelor, creştere în greutate

 tuse, scurtare a respiraţiei

 număr scăzut de celule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)

 rezultate anormale ale testelor pentru funcţia ficatului (creşteri ale transaminazelor)

 creşterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge

 niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

**Reacţii adverse mai puţin frecvente**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienţi*

 diverticulită (febră, greaţă, diaree, constipaţie, durere de stomac)

 zone roşii tumefiate în gură

 cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)

 ulcer la nivelul stomacului

 pietre la rinichi

 scădere a activităţii tiroidei

**Reacţii adverse rare**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienţi*

 sindrom Stevens-Johnson (erupţie pe piele care poate determina apariţia de vezicule şi descuamarea severă a pielii)

 reacţii alergice letale (anafilaxie [letală])

 inflamarea ficatului (hepatită), icter

**Reacţii adverse foarte rare**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienţi*

 număr scăzut de globule albe, globule roşii şi plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge

 insuficienţă hepatică

**Reacţii adverse la copii şi adolescenţi cu AIJs sau AIJp**

Reacţiile adverse la copiii şi adolescenţii cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulţi. Unele reacţii adverse sunt observate mai frecvent la copii şi adolescenţi: inflamaţie la nivelul nasului şi gâtului, dureri de cap, senzaţie de rău (greaţă) şi număr scăzut de globule albe în sânge.

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Avtozma

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta seringii preumplute şi pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scoasă din frigider, seringa preumplută poate fi păstrată până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

Păstraţi seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină şi umiditate.

Nu utilizaţi acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben sau dacă oricare componentă a seringii preumplute pare deteriorată.

Seringa preumplută nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecţiei trebuie începută în decurs de 5 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului şi blocarea acului. Dacă seringa preumplută nu este utilizată în decurs de 5 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncaţi într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteţi apăsa pistonul după ce aţi introdus acul în piele, trebuie să aruncaţi seringa preumplută într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi o seringă preumplută nouă.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Avtozma**

 Substanţa activă este tocilizumab.  
Fiecare seringă preumplută conţine tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

 Celelalte componente sunt L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Avtozma şi conţinutul ambalajului**

Avtozma este o soluţie injectabilă. Soluţia este incoloră până la galben.

Avtozma este disponibil sub formă de seringă preumplută a 0,9 ml conţinând tocilizumab 162 mg soluţie injectabilă.

Seringa preumplută Avtozma pentru uzul pacientului este disponibilă în ambalaje care conțin:

* 1 seringă preumplută
* 2 seringi preumplute
* 4 seringi preumplute
* 12 (3 pachete de câte 4) seringi preumplute (pachete multiple)

**Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franța

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a

deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/.>

**7. Instrucțiuni de utilizare**

Citiți și urmați instrucțiunile de utilizare care însoțesc seringa preumplută Avtozma înainte de a începe să o utilizați și de fiecare dată când efectuați o reumplere. Pot apărea informații noi. Înainte de a utiliza Avtozma, asigurați-vă că furnizorul dumneavoastră de asistență medicală vă arată modul corect de utilizare.

**Informații importante**

* + - **Nu** îndepărtați capacul seringii preumplute până când nu sunteți gata să injectați Avtozma.
    - **Nu încercați să demontați seringa preumplută în niciun moment.**
    - **Nu** reutilizați aceeași seringă.
    - **Nu** agitați seringa preumplută.
    - **Nu** utilizați seringa preumplută dacă a fost scăpată pe jos sau este deteriorată.
    - **Sfat pentru pacient cu privire la reacțiile de hipersensibilitate (sau anafilaxie):** Dacă prezentați simptome cum ar fi, dar fără a se limita la, erupții pe piele, mâncărime, frisoane, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dureri în piept, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau înghițire sau senzație de amețeală sau leșin în orice moment în timp ce nu vă aflați la clinică în timpul sau după o injecție, trebuie să solicitați imediat asistență medicală de urgență.

**Depozitarea Avtozma**

* Depozitați seringa preumplută neutilizată în cutia originală, la frigider, între 2 °C și 8 ºC. **Nu** congelați.
* Odată scos din frigider, Avtozma poate fi păstrat până la 3 săptămâni la o temperatură mai mică sau egală cu 30 °C. Dacă nu este utilizat în termen de 3 săptămâni, Avtozma trebuie aruncat.
* Feriți seringa preumplută de lumina directă a soarelui.
* **Nu** scoateți seringa preumplută din cutia sa originală în timpul depozitării.
* **Nu** lăsați seringa preumplută nesupravegheată.
* **Nu** lăsați seringa preumplută la îndemâna copiilor. Conține părți mici.

**Părți ale seringii preumplute (a se vedea Figura A).**

텍스트, 도표이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Tija portocalie   
a pistonului**

**Flanșa albă pentru degete**

**Capac**

**Ac**

**Protecția acului**

**Fereastră de vizualizare**

**Medicament**

**Înainte de utilizare**

**Ac**

**După utilizare**

**Figura A**

**Pregătirea pentru injecție**

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\2501570\Desktop\PFS-S figure B clean.png  **Figura B**  Cutie conținând seringa preumplută  Tampon de vată sau tifon și tampon cu alcool  Bandaj adeziv  Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite | 1. **Adunați materialele pentru injectare.** 2. Pregătiți o suprafață curată și plană, cum ar fi o masă sau un blat, într-o zonă bine luminată. 3. Scoateți din frigider cutia care conține seringa preumplută. 4. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale (a se vedea **Figura B**):   - Cutie conținând seringa preumplută Avtozma  **Nu sunt incluse în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite  - Tampon cu alcool |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **EXP: LL AAAA**  **EXP: LL AAAA**  **Figura C** | 1. **Inspectați cutia** 2. Uitați-vă la cutie și asigurați-vă că aveți medicamentul și doza corecte. (Avtozma) 3. Verificați data de expirare de pe cutie pentru a vă asigura că data nu este depășită.  * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă data de expirare este depășită. * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă cutia arată ca și cum ar fi fost deschisă sau deteriorată dacă deschideți cutia pentru prima dată și verificați dacă este sigilată corespunzător. |
| 스케치, 그림, 공구, 상징이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **EXP: LL AAAA**  **Figura D** | 1. **Inspectați seringa preumplută.** 2. Deschideți cutia și scoateți 1 seringă preumplută cu doză unică din cutie. Puneți înapoi în frigider orice seringi preumplute Avtozma rămase în cutie. 3. Verificați data de expirare imprimată pe seringa preumplută Avtozma (a se vedea **Figura D**).  * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă data de expirare este depășită. Dacă data de expirare este depășită, aruncați în siguranță seringa preumplută în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și procurați una nouă.  1. Verificați seringa preumplută pentru a vă asigura că nu este deteriorată și nu prezintă niciun semn de scurgere.  * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă a fost scăpată pe jos, este deteriorată sau are scurgeri. |
| 공구, 시계, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **30  minute**  **30  minutes**  **Figura E** | 1. **Așteptați 30 de minute.** 2. Lăsați seringa preumplută în afara cutiei la temperatura camerei, între 18 °C și 28 °C, timp de 30 de minute pentru a-i permite să se încălzească (a se vedea **Figura E**).  * **Nu** încălziți seringa preumplută folosind surse de căldură cum ar fi apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. * **Nu** lăsați seringa preumplută în lumina directă a soarelui. * **Nu** îndepărtați capacul în timp ce lăsați seringa preumplută să ajungă la temperatura camerei. * Dacă seringa preumplută nu ajunge la temperatura camerei, acest lucru ar putea provoca disconfort și ar îngreuna apăsarea pistonului. |
| 스케치, 그림, 검, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura F** | 1. **Inspectați medicamentul.** 2. Țineți Avtozma cu capacul îndreptat în jos. 3. Examinați medicamentul și verificați dacă lichidul este limpede și incolor până la galben pal și nu conține particule sau ﬂocoane (a se vedea **Figura F**).  * **Nu** utilizați seringa preumplută dacă lichidul este decolorat, tulbure sau are particule sau ﬂocoane în el. Aruncați în siguranță seringa preumplută într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite și utilizați una nouă. * Prezența bulelor de aer este normală. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura G** | 1. **Spălați-vă pe mâini.** 2. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun, apoi uscați-le (a se vedea **Figura G**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura H**  **Autoinjectare, îngrijitor și HCP**  **NUMAI îngrijitor și HCP** | 1. **Alegeți un loc de injectare adecvat (a se vedea figura H).** 2. Puteți injecta în  * Partea din față a coapselor * Abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm din jurul buricului. * Zona exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă sunteți îngrijitor sau cadru medical (HCP). * **Nu** vă injectați singur în partea superioară a brațului. * Alegeți un loc de injectare diferit pentru fiecare nouă injecție, la cel puțin 2,5 cm de ultima zonă injectată. * **Nu** injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie sau întărită. * **Nu** injectați prin haine. |
| 스케치, 라인 아트, 클립아트, 그림이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura I** | 1. **Curățați locul injectării.** 2. Ștergeți locul injectării cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce la aer timp de aproximativ 10 secunde (a se vedea **Figura I**). Acest lucru va reduce șansele de apariție a unei infecții.  * **Nu** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției. * **Nu** ventilați și nu suflați peste zona curată. |

**Administrarea injecției**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura J** | 1. **Scoateți capacul.** 2. Țineți seringa preumplută de corpul seringii cu o mână. Scoateți ușor capacul cu cealaltă mână (a se vedea **Figura J**).   *Notă*: Dacă nu puteți îndepărta capacul, trebuie să cereți ajutorul unui îngrijitor sau să contactați furnizorul dumneavoastră de asistență medicală.   * **Nu** țineți pistonul în timp ce scoateți capacul. * Este posibil să vedeți o picătură de lichid la vârful acului. Acest lucru este normal. * Dacă seringa preumplută nu este utilizată în termen de 5 minute de la îndepărtarea capacului, aruncați seringa preumplută într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite sau unul care rezistă la perforare și utilizați o nouă seringă preumplută.  1. Aruncați imediat capacul în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (a se vedea **pasul 14** și **Eliminarea seringii preumplute** și **Figura N**)  * **Nu** puneți la loc capacul seringii preumplute. * **Nu** atingeți scutul acului de la vârful seringii preumplute pentru a evita rănirea accidentală prin înțeparea cu acul. |
| 그림, 스케치, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **SAU**  **Figura K**  **45°**  **90°**  **OK**  **90°**  **45°**  **OK** | 1. **Introduceți seringa preumplută în locul de injectare.** 2. Prindeți ușor cu o mână un pliu de piele la locul de injectare.   *Notă*: Prinderea pielii este importantă pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul adipos), dar nu mai adânc (în mușchi).   * **Nu** trageți înapoi pistonul în niciun moment.  1. Cu o mișcare rapidă, „ca o săgeată”, introduceți acul complet în pliul de piele sub un unghi de 45 până la 90 de grade (a se vedea **Figura K**).   *Notă*: Este important să utilizați unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul adipos), altfel injecția poate fi dureroasă, iar medicamentul poate să nu funcționeze.   * **Nu** împingeți pistonul în timp ce introduceți acul în piele. |
| 그림, 클립아트, 스케치, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura L** | 1. **Administrați injecția.** 2. După ce acul este introdus, eliberați strânsoarea. 3. Împingeți încet pistonul până la capăt, până când se injectează întreaga doză de medicament iar seringa este goală (a se vedea **Figura L**).  * Dacă pistonul nu poate fi apăsat, aruncați seringa preumplută și utilizați o seringă preumplută nouă. * **Nu** schimbați poziția seringii preumplute după ce injecția a început. * Dacă pistonul nu este apăsat complet, protecția acului nu se va extinde pentru a acoperi acul atunci când acesta este scos. * Dacă acul nu este acoperit, procedați cu atenție la eliminarea seringii (a se vedea pasul **14**. **Eliminarea seringii preumplute**). |
| 스케치, 그림, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura M** | 1. **Scoateți seringa preumplută din locul de injectare.** 2. După ce seringa preumplută este goală, scoateți acul din locul de injectare și eliberați pistonul până când întregul ac este acoperit de protecție (a se vedea **Figura M**).  * Este posibil să apară unele sângerări (a se vedea pasul **13**. **Îngrijirea locului de injectare).** * În caz de contact al pielii cu medicamentul, spălați cu apă zona care a atins medicamentul. * **Nu** reutilizați seringa preumplută. |

**După injectare**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Îngrijirea locului de injectare.** 2. Dacă apare o mică sângerare, tratați locul injectării prin apăsare ușoară, nu prin frecare, cu un tampon de vată sau un tifon și aplicați un bandaj adeziv dacă este necesar.  * **Nu** frecați locul injecției. | |
| 스케치, 그림, 아동 미술, 예술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figure N** | 1. **Eliminarea seringii preumplute.** 2. Puneți seringa preumplută utilizată în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (a se vedea **Figura N**).   *Notă*: Dacă injecția dumneavoastră este administrată de o altă persoană, aceasta trebuie, de asemenea, să fie atentă atunci când îndepărtează seringa preumplută și o aruncă, pentru a preveni rănirea accidentală prin înțeparea cu acul și transmiterea infecției.   * **Nu** reutilizați seringa preumplută. * **Nu** puneți la loc capacul seringii preumplute. * **Nu** aruncați (eliminați) recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit la gunoiul menajer. * **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit. * **Nu** lăsați seringa preumplută Avtozma și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor.   Eliminați recipientul umplut conform instrucțiunilor furnizorul dvs. de asistență medicală sau farmacistului. Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care se poate închide și este rezistent la perforare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. |
| 1. **Înregistrați injecția.** 2. Scrieți data, ora și partea speciﬁcă a corpului în care v-ați injectat. | |

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Avtozma 162 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

tocilizumab

BT_1000x858pxAcest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a utiliza acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

 Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

 Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

 Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

 Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenţionare pentru pacient**, care conţine informaţii importante de siguranţă pe care trebuie să le cunoaşteţi, înainte şi în timpul tratamentului cu Avtozma.

**Ce găsiţi în acest prospect:**

1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Avtozma

3. Cum să utilizaţi Avtozma

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Avtozma

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

7. Instrucțiuni de utilizare

## 1. Ce este Avtozma şi pentru ce se utilizează

Avtozma conţine substanţa activă tocilizumab, care este o proteină obţinută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), care blochează acţiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului şi blocarea ei poate reduce inflamaţia. Avtozma este utilizat pentru tratamentul:

 **pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă,** o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acţionat eficient.

 **pacienţilor adulţi cu poliartrită reumatoidă (PR) activă şi progresivă, severă**, care nu au fosttrataţi anterior cu metotrexat.

Avtozma ajută la reducerea unor simptome ale PR cum ar fi durerea şi inflamarea articulaţiilor dumneavoastră şi de asemenea, vă îmbunătăţeşte performanţele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Avtozma încetineşte progresia leziunilor cartilajelor şi a oaselor de la nivelul articulaţiilor cauzată de boală şi vă îmbunătăţeşte capacitatea de desfăşurare a activităţilor zilnice obişnuite.

Avtozma este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Avtozma poate fi administrat în monoterapie, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

 **pacienţilor adulţi cu o afecţiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG),** provocată de inflamaţia celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului şi gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală şi dureri la nivelul maxilarului. Consecinţele pot include accidente vasculare cerebrale şi orbire.

Avtozma poate reduce durerea şi tumefacţia la nivelul arterelor şi venelor de la nivelul capului, gâtului şi braţelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceştia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacţii adverse dacă sunt utilizaţi în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Avtozma la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizaţi pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în acelaşi timp ACG.

 **copii și adolescenți, cu vârsta de 12 ani și peste, cu *artrită idiopatică juvenilă sistemică* (AIJs) activă,** o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

 **copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste**, **cu *artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)* activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere şi inflamaţie în una sau mai multe articulaţii.

Avtozma este utilizat pentru a îmbunătăţi simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Avtozma

**Nu trebuie să utilizaţi Avtozma**

 dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiţi sunteţi alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6). (A se vedea avertismentele speciale de la sfârșitul acestei secțiuni la subtitlul „Avtozma conține polisorbat”)

 dacă dumneavoastră sau un copil aveţi o infecţie activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situaţii se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă unui medic. Nu utilizaţi Avtozma.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să începeţi tratamentul cu Avtozma, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

 Dacă manifestaţi o **reacţie alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respiraţie şuierătoare, ameţeli severe sau senzaţie de leşin, umflare a buzelor, limbii, feţei sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupţie trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecţiei, **spuneţi imediat medicului dumneavoastră**.

 Dacă manifestaţi orice simptome caracteristice unei reacţii alergice după administrarea de Avtozma, nu vă administraţi doza următoare decât dacă v-aţi informat medicul despre aceasta şi medicul dumneavoastră v-a spus să vă administraţi următoarea doză.

 Dacă aveţi o **infecţie** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceţi adesea infecţii. **Spuneţi imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simţiţi bine. Avtozma poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecţiilor şi tratamentul poate agrava o infecţie existentă sau poate creşte şansele de a face o nouă infecţie.

 Dacă aţi avut **tuberculoză**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne şi simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră uşoară) sau orice alte infecţii, spuneţi imediat acest lucru medicului dumneavoastră.

 Dacă aţi avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneţi medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale şi modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.

 Dacă aveţi **boli hepatice**, spuneţi medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcţia ficatului.

 **Dacă vreun pacient a facut recent sau dacă intenţionează să facă un vaccin**, trebuie să se adreseze medicului. Toţi pacienţii trebuie să fie la zi cu programul de vaccinări înainte de începerea tratamentului cu Avtozma. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă aveţi **cancer**, spuneţi medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteţi utiliza Avtozma.

 Dacă prezentaţi **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută şi valori crescute ale colesterolului, spuneţi medicului dumneavoastră. Aceşti factori trebuie monitorizaţi în timpul tratamentului cu Avtozma.

 Dacă prezentaţi **tulburări ale funcţiei rinichilor**, moderate până la severe, veţi fi monitorizaţi de medicul dumneavoastră.

 Dacă aveţi **dureri de cap** persistente.

Înainte de a începe tratamentul cu Avtozma, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveţi un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

**Copii şi adolescenţi**

Avtozma stilou injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

Avtozma nu trebuie să fie administrat copiilor cu greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de ***sindrom de activare macrofagică*** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se poate administra, cu toate acestea, Avtozma.

**Avtozma împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi sau aţi luat recent orice alte medicamente. Avtozma poate influenţa acţiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresaţi-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizaţi medicamente care conţin una din următoarele substanţe active:

 metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea inflamaţiei

 simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea concentraţiilor de colesterol

 blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină), administrate pentru tratarea tensiunii arteriale crescute

 teofilină, utilizată pentru tratarea astmului bronşic

 warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca anticoagulante

 fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor

 ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe

 benzodiazepine (de exemplu temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietăţii

Din cauza lipsei experienţei clinice, nu se recomandă utilizarea tocilizumab în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

**Sarcina, alăptarea şi fertilitatea**

**Avtozma nu trebuie administrat în timpul sarcinii**, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, dacă este posibil să fiţi gravidă sau dacă intenţionaţi să rămâneţi gravidă.

**Femeile aflate în perioada fertilă** trebuie să utilizeze metode de contracepţie eficace în timpul tratamentului şi până la 3 luni după tratament.

**Opriţi alăptarea dacă vi se va administra Avtozma** şi discutaţi cu medicul dumneavoastră. Aşteptaţi o perioadă de cel puţin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Avtozma, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaşte dacă Avtozma trece în lapte.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Acest medicament poate provoca ameţeli. Dacă vă simţiţi ameţit, nu conduceţi şi nu folosiţi utilaje.

**Avtozma conţine polisorbat**

Acest medicament conţine 0,2 mg polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

## 3. Cum să utilizaţi Avtozma

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteţi sigur.

Tratamentul va fi prescris şi iniţiat de către profesionişti din domeniul sănătăţii cu experienţă în diagnosticul şi tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

**Doza recomandată**

Doza pentru toate categoriile de adulţi cu PR sau ACG este de 162 mg (conţinutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

**Adolescenți cu AIJs (vârsta de 12 ani şi peste)**

**Doza uzuală de Avtozma depinde de greutatea corporală a pacientului.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conţinutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni**.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conţinutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână**.**

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

**Adolescenți cu AIJp (vârsta de 12 ani şi peste)**

**Doza uzuală de Avtozma depinde de greutatea corporală a pacientului.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conţinutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată **o dată la 3 săptămâni.**

 Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conţinutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată **o dată la 2 săptămâni.**

Stiloul injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani.

Avtozma se administrează sub formă de injecţie sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Avtozma. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteţi să vă injectaţi singur Avtozma. În acest caz, veţi fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecţia. Părinţii şi persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiţi cu privire la modul de injectare Avtozma.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un adolescent pe care îl îngrijiţi aveţi/are vreo întrebare legată de modul în care să vă administraţi injecţia. Veţi găsi “Instrucţiuni pentru administrare” la sfârşitul acestui prospect.

**Dacă utilizaţi mai mult Avtozma decât trebuie**

Întrucât Avtozma se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut, este puţin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteţi îngrijorat, discutaţi cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

**Dacă un adult cu PR sau ACG sau un adolescent cu AIJs omite sau uită o doză**

Este foarte important să utilizaţi Avtozma exact aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstraţi evidenţa următoarei dumneavoastră doze.

 Dacă omiteţi să vă administraţi doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi-vă doza în ziua următoare programată.

 Dacă omiteţi doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi-vă injecţia imediat ce vă amintiţi, iar pentru administrarea următoarei doze, urmaţi programul normal stabilit de dumneavoastră.

 Dacă omiteţi doza săptămânală sau doza cu administrare la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteţi sigur când să vă administraţi injecţia de Avtozma, contactaţi-vă medicul sau farmacistul.

**Dacă un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză**

Este foarte important să utilizaţi Avtozma exact aşa cum a prescris medicul**.** Păstraţi evidenţa următoarei doze.

 Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administraţi doza imediat ce vă amintiţi, iar pentru administrarea următoarei doze, urmaţi programul normal stabilit.

 Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteţi sigur când trebuie să administraţi injecţia de Avtozma, contactaţi medicul sau farmacistul.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Avtozma**

Nu trebuie să opriţi utilizarea de Avtozma fără să discutaţi mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, Avtozma poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puţin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de Avtozma.

**Posibile reacţii adverse grave: adresaţi-vă imediat unui medic.**

*Acestea sunt reacţii adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

**Reacţii alergice** în timpul sau după administrarea injecţiei:

 dificultate la respiraţie, senzaţie de apăsare la nivelul pieptului sau senzaţie de leşin

 erupţie pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feţei

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

**Semne de infecţii grave**:

 febră şi frisoane

 vezicule pe piele sau în gură

 durere de stomac

**Semne şi simptome ale toxicităţii hepatice**

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 pacienţi*

 oboseală

 durere abdominală

 icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observaţi oricare dintre acestea, adresaţi-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**.

**Reacţii adverse foarte frecvente**:

*Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreţii nazale abundente, durere în gât şi durere de cap

 concentraţii crescute de grăsimi în sânge (*colesterol*)

 reacţii la nivelul locului de injectare

**Reacţii adverse frecvente**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienţi*

 infecţii ale plămânilor (pneumonie)

 herpes zoster

 leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule

 infecţii ale pielii (celulită), însoţite uneori de febră şi frisoane

 erupţie trecătoare pe piele şi mâncărime, urticarie

 reacţii alergice (de hipersensibilitate)

 infecţii ale ochiului (conjunctivită)

 durere de cap, ameţeli, tensiune arterială mare

 ulceraţii în gură, durere de stomac

 retenţie de fluide (edem) la nivelul porţiunii inferioare a picioarelor, creştere în greutate

 tuse, scurtare a respiraţiei

 număr scăzut de celule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)

 rezultate anormale ale testelor pentru funcţia ficatului (creşteri ale transaminazelor)

 creşterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge

 niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

**Reacţii adverse mai puţin frecvente**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 100 de pacienţi*

 diverticulită (febră, greaţă, diaree, constipaţie, durere de stomac)

 zone roşii tumefiate în gură

 cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)

 ulcer la nivelul stomacului

 pietre la rinichi

 scădere a activităţii tiroidei

**Reacţii adverse rare**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de pacienţi*

 sindrom Stevens-Johnson (erupţie pe piele care poate determina apariţia de vezicule şi descuamarea severă a pielii)

 reacţii alergice letale (anafilaxie [letală])

 inflamarea ficatului (hepatită), icter

**Reacţii adverse foarte rare**:

*Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de pacienţi*

 număr scăzut de globule albe, globule roşii şi plachete sanguine, observat în urma testelor de sânge

 insuficienţă hepatică

**Reacţii adverse la copii şi adolescenţi cu AIJs sau AIJp**

Reacţiile adverse la copiii şi adolescenţii cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulţi. Unele reacţii adverse sunt observate mai frecvent la copii şi adolescenţi: inflamaţie la nivelul nasului şi gâtului, dureri de cap, senzaţie de rău (greaţă) şi număr scăzut de globule albe în sânge.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V.](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Avtozma

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen-ului) preumplut şi pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. După ce este scos din frigider, stiloul injector (pen-ul) preumplut poate fi păstrat până la 3 săptămâni la temperaturi de cel mult 30°C.

Păstraţi stiloul injector (pen-ul) preumplut în cutie, pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

Nu utilizaţi acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben sau dacă oricare componentă a stiloului injector (pen-ului) preumplut pare deteriorată.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecţiei trebuie începută în decurs de 3 minute, pentru a preveni uscarea medicamentului şi blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat în decurs de 3 minute de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncaţi într-un container rezistent la perforare şi să utilizaţi un stilou injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea capacului acului, indicatorul portocaliu nu se mişcă, trebuie să aruncaţi stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercaţi** să reutilizaţi stiloul injector (pen-ul) preumplut. Stiloul preumplut este blocat iar acul este acoperit în interiorul capacului acului atunci când încercați să îl reutilizați. Nu repetaţi injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Avtozma**

 Substanţa activă este tocilizumab.  
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conţine tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.

 Celelalte componente sunt L-histidină, Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, L-treonină, L-metionină, polisorbat 80 şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Avtozma şi conţinutul ambalajului**

Avtozma este o soluţie injectabilă. Soluţia este incoloră până la galben.

Avtozma este disponibil sub formă de soluţie injectabilă conţinând tocilizumab 162 mg într-un stilou injector (pen) preumplut a 0,9 ml.

Stiloul preumplut Avtozma pentru uzul pacientului este disponibilă în ambalaje care conțin:

* 1 stilou preumplut
* 2 stilouri preumplute
* 4 stilouri preumplute
* 12 (3 pachete de câte 4) stilouri preumplute (pachete multiple)

**Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.**

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungaria

**Fabricantul**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Franța

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Germania

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Spania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informaţii**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/.>

**7. Instrucțiuni de utilizare**

Citiți și urmați instrucțiunile de utilizare care însoțesc stiloul preumplut Avtozma înainte de a începe să îl utilizați și de fiecare dată când efectuați o reumplere. Pot apărea informații noi. Înainte de a utiliza Avtozma, asigurați-vă că furnizorul dumneavoastră de asistență medicală vă arată modul corect de utilizare.

**Informații importante**

* **Nu** îndepărtați capacul stiloului preumplut până când nu sunteți gata să injectați Avtozma.
* **Nu** încercați să demontați stiloul preumplut în niciun moment.
* **Nu** reutilizați stiloul preumplut.
* **Nu** agitați stiloul preumplut.
* **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă a fost scăpat pe jos sau este deteriorat.
* **Sfat pentru pacient cu privire la reacțiile de hipersensibilitate (sau anafilaxie):** Dacă prezentați simptome cum ar fi, dar fără a se limita la, erupții cutanate, mâncărime, frisoane, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului, dureri în piept, respirație șuierătoare, dificultăți de respirație sau înghițire sau senzație de amețeală sau leșin în orice moment în timp ce nu vă aflați la clinică în timpul sau după o injecție, trebuie să solicitați imediat asistență medicală de urgență.

**Depozitarea Avtozma**

* Depozitați stiloul preumplut neutilizat în cutia originală, la frigider, între 2 °C și 8 ºC. **Nu** congelați.
* Odată scos din frigider, Avtozma poate fi păstrat până la 3 săptămâni la o temperatură mai mică sau egală cu 30 °C. Dacă nu este utilizat în termen de 3 săptămâni, Avtozma trebuie aruncat.
* Feriți stiloul preumplut de lumina directă a soarelui.
* **Nu** scoateți stiloul preumplut din cutia sa originală în timpul depozitării.
* **Nu** lăsați stiloul preumplut nesupravegheat.
* **Nu** lăsați stiloul preumplut la îndemâna copiilor. Conține părți mici.

**Părțile stiloului preumplut Avtozma (A se vedea Figura A).**

**Înainte de utilizare**

**După utilizare**

Corp

Zona ferestrei

Capacul albastru   
al acului (ac înăuntru)

Capac portocaliu

Data de expirare

Indicator portocaliu **„injecție completă”**

Capacul albastru   
al acului (blocat și ac înăuntru)

텍스트, 스크린샷, 도표, 디자인이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Figura A**

**Pregătirea pentru injectare**

|  |  |
| --- | --- |
| C:\Users\2501570\Desktop\AI figure B clean.png  **Figura B**  Tampon de vată/tifon și tampon cu alcool  Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite  Cutie conținând stilou preumplut Avtozma  Bandaj adeziv | 1. **Adunați materialele pentru injectare.** 2. Pregătiți o suprafață curată și plană, cum ar fi o masă sau un blat, într-o zonă bine luminată. 3. Scoateți din frigider cutia care conține stiloul preumplut. 4. Asigurați-vă că aveți următoarele materiale (a se vedea **Figura B**):   - Cutie conținând stiloul preumplut Avtozma  **Nu sunt incluse în cutie:**  - Tampon de vată sau tifon  - Bandaj adeziv  - Recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite  - Tampon cu alcool |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Figura C**  **EXP: LL AAAA**  **EXP: LL AAAA** | 1. **Inspectați cutia** 2. Uitați-vă la cutie și asigurați-vă că aveți medicamentul și doza corecte. (Avtozma) 3. Verificați data de expirare de pe cutie pentru a vă asigura că data nu este depășită.  * **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă data de expirare este depășită. * Dacă deschideți cutia pentru prima dată, verificați dacă este sigilată corespunzător. * **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă cutia pare să fi fost deschisă sau deteriorată. |
| 휴대 전화, 스케치, 드라이브, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura D**  **EXP: LL AAAA** | 1. **Inspectați stiloul preumplut** 2. Deschideți cutia și scoateți un stilou preumplut cu doză unică din cutie. Puneți înapoi în frigider orice stilouri preumplute Avtozma rămase în cutie. 3. Verificați data de expirare imprimată pe stiloul preumplut Avtozma (a se vedea **Figura D**).  * **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă data de expirare este depășită. Dacă data de expirare este depășită, aruncați în siguranță stiloul preumplut în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și procurați unul nou.  1. Verificați stiloul preumplut pentru a vă asigura că nu este deteriorat și nu prezintă niciun semn de scurgere.  * **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă a fost scăpat pe jos, este deteriorat sau are scurgeri.   *Notă*: Un spațiu mic între capacul portocaliu și corpul injectorului este normal. |
| 텍스트, 스크린샷, 원, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura E**  **45  minute** | 1. **Așteptați 45 de minute.** 2. Lăsați stiloul preumplut în afara cutiei la temperatura camerei, între 18 °C și 28 °C, timp de 45 de minute pentru a-i permite să se încălzească (a se vedea **Figura E**).  * Nu încălziți stiloul preumplut folosind surse de căldură cum ar fi apa fierbinte sau cuptorul cu microunde. * Nu lăsați stiloul preumplut în lumina directă a soarelui. * Nu îndepărtați capacul în timp ce lăsați stiloul preumplut să ajungă la temperatura camerei. * Dacă stiloul preumplut nu ajunge la temperatura camerei, acest lucru poate provoca disconfort. |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura F** | 1. **Inspectați medicamentul.** 2. Țineți Avtozma cu capacul îndreptat în jos. 3. Examinați medicamentul și verificați dacă lichidul este limpede până la ușor opalescent și incolor până la galben și nu conține particule sau ﬂocoane (a se vedea **Figura F**).  * **Nu** utilizați stiloul preumplut dacă lichidul este decolorat, tulbure sau are particule sau ﬂocoane în el. Aruncați în siguranță stiloul preumplut într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite și utilizați unul nou. * Prezența bulelor de aer este normală. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura G** | 1. **Spălați-vă pe mâini.** 2. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun, apoi uscați-le (a se vedea **Figura G**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 텍스트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura H**  **Autoinjectare, îngrijitor și HCP**  **NUMAI îngrijitor și HCP** | 1. **Alegeți un loc de injectare adecvat (a se vedea figura H).** 2. Puteți injecta în  * Partea din față a coapselor * Abdomenul, cu excepția unei zone de 5 cm din jurul buricului. * Zona exterioară a părții superioare a brațului (numai dacă sunteți îngrijitor sau cadru medical (HCP). * **Nu** vă injectați singur în partea superioară a brațului. * Alegeți un loc de injectare diferit pentru fiecare nouă injecție, la cel puțin 2,5 cm de ultima zonă injectată. * Nu injectați în alunițe, cicatrici, vânătăi sau zone în care pielea este sensibilă, roșie sau întărită. |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura I** | 1. **Curățați locul injectării.** 2. Ștergeți locul injectării cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce la aer (a se vedea **Figura I**). Acest lucru va reduce șansele de apariție a unei infecții.  * **Nu** atingeți această zonă înainte de administrarea injecției. * **Nu** ventilați și nu suflați peste zona curată. |

**Administrarea injecției**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 클립아트, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura J**  **Capacul acului** | 1. **Scoateți capacul.** 2. Țineți stiloul preumplut de corpul injectorului cu capacul deasupra, folosind o singură mână. Scoateți ușor capacul cu cealaltă mână (a se vedea **Figura J**).   *Notă*: Dacă nu puteți îndepărta capacul, trebuie să cereți ajutorul unui îngrijitor sau să contactați furnizorul dumneavoastră de asistență medicală.   1. Aruncați imediat capacul în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite (a se vedea **pasul 14** și **Figura O**)  * **Nu** puneți la loc capacul stiloului preumplut. * **Nu** atingeți scutul acului de la vârful stiloului preumplut pentru a evita rănirea accidentală prin înțeparea cu acul. * După ce îndepărtați capacul, stiloul preumplut este gata de utilizare. Dacă stiloul preumplut nu este utilizat în termen de 3 minute de la îndepărtarea capacului, aruncați stiloul preumplut într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite și utilizați un nou stilou preumplut. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura K** | 1. **Așezați stiloul preumplut pe locul de injectare.** 2. Țineți stiloul preumplut confortabil într-o mână, astfel încât să puteți vedea fereastra (a se vedea **Figura K**). 3. Fără a ciupi sau întinde pielea, puneți stiloul preumplut pe piele sub un unghi de 90 de grade (a se vedea **Figura L**).   *Notă*: Este important să utilizați unghiul corect pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesutul adipos), altfel injecția poate fi dureroasă, iar medicamentul poate să nu funcționeze.   * **Nu** administrați în mușchi sau într-un vas de sânge. |
| 클립아트, 텍스트, 라인 아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **90°**  **90°**  **SAU**  **Figura L** |  |
| **텍스트, 클립아트, 만화 영화, 화이트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Figura M**  **Apoi, numărați încet până la 5**  **Primul click**  **Al  doilea click** | 1. **Administrați injecția.** 2. Apăsați ferm stiloul preumplut în piele pentru a începe injectarea. 3. Când injectarea începe, veți auzi primul „clic”, iar indicatorul portocaliu va începe să acopere fereastra (a se vedea **Figura M**). 4. Țineți stiloul preumplut ferm pe piele și ascultați al 2-lea „clic”. 5. După ce auziți al 2-lea „clic”, continuați să țineți stiloul preumplut ferm pe piele și **numărați încet până la 5** pentru a vă asigura că injectați întreaga doză (vezi **Figura M**). 6. Urmăriți indicatorul portocaliu până când se oprește din mișcare și ajunge la capătul ferestrei pentru a vă asigura că este injectată întreaga doză de medicament. *Notă*: Dacă indicatorul portocaliu nu se mișcă, aruncați stiloul preumplut și utilizați unul nou. |
| 스케치, 클립아트, 그림, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura N** | 1. **Scoateți stiloul preumplut din locul de injectare.** 2. Când indicatorul portocaliu nu se mai mișcă, ridicați stiloul preumplut direct de pe locul de injectare sub un unghi de 90 de grade pentru a îndepărta acul de pe piele.  * Capacul acului se va deplasa automat și se va bloca în poziție acoperind acul (a se vedea **Figura N**).   *Notă*: Dacă fereastra nu a devenit complet portocalie sau dacă medicamentul este încă injectat, înseamnă că nu ați primit o doză completă. Așezați cu atenție stiloul preumplut în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite și apelați imediat la furnizorul dumneavostră de asistență medicală.   * **Nu** atingeți capacul acului stiloului preumplut. * **Nu** încercați să reutilizați stiloul preumplut. * **Nu** repetați injecția cu un alt stilou preumplut. |

**După injectare**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Îngrijirea locului de injectare.** 2. Dacă apare o mică sângerare, tratați locul injectării prin apăsare ușoară, nu prin frecare, cu un tampon de vată sau un tifon și aplicați un bandaj adeziv dacă este necesar.  * **Nu** frecați locul injecției | |
| 스케치, 그림, 사무용품, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Figura O** | 1. **Eliminați Avtozma.** 2. Puneți stiloul preumplut utilizat în recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (a se vedea **Figura O**).   *Notă*: Dacă injecția dumneavoastră este administrată de o altă persoană, aceasta trebuie, de asemenea, să fie atentă atunci când îndepărtează stiloul preumplut și îl aruncă, pentru a preveni rănirea accidentală prin înțeparea cu acul și transmiterea infecției.   * **Nu** reutilizați stiloul preumplut. * **Nu** puneți la loc capacul stiloului preumplut. * **Nu** aruncați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit la gunoiul menajer. * **Nu** reciclați recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite folosit. * **Nu** lăsați stiloul preumplut Avtozma și recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite la îndemâna copiilor. * Eliminați recipientul umplut conform instrucțiunilor furnizorul dumneavoastră de asistență medicală sau farmacistului. Dacă nu dispuneți de un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți utiliza un recipient de uz casnic care se poate închide și este rezistent la perforare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. |
| 1. **Înregistrați injecția.** 2. Scrieți data, ora și partea speciﬁcă a corpului în care v-ați injectat. | |