

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest 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

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține tocilizumab* 20 mg.

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

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

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

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben deschis, cu pH de 5,9-6,5 și o osmolaritate de 140-200 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

- tratamentul pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) severă, activă și progresivă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți 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 acești pacienți, Tocilizumab STADA poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

S-a demonstrat că Tocilizumab STADA scade rata de progresie a leziunilor articulare, evaluată radiologic și îmbunătățește funcția fizică atunci când este administrat în asociere cu metotrexat.

Tocilizumab STADA 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.

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, COVID-19, AIJs sau AIJp.

Tuturor pacienților tratați cu tocilizumab trebuie să li se dea un Card de atenționare pentru pacienți.

Doze

Pacienții 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	Acțiune
> 1 până la 3 × față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce doza de tocilizumab la 4 mg/kg sau se întrerupe administrarea tocilizumabului 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 față de LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4).	Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 × LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN Pentru creșteri persistente > 3 × LSN, tratamentul cu tocilizumab se oprește.
> 5 × față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acesteia la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/l$.

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule $\times 10^3/\mu l$)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu l$, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.

Pacienți cu COVID-19

Pentru tratamentul COVID-19, schema terapeutică recomandată la pacienții 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 tocilizumab 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 tocilizumab nu este recomandată la pacienții cu COVID-19 care prezintă unul dintre următoarele rezultate anormale ale testelor de laborator:

<u>Tipul analizei de laborator</u>	<u>Valori de laborator</u>	<u>Acțiune</u>
Enzime hepatice	$> 10 \times \text{LSN}$	Nu se recomandă administrarea de tocilizumab.
Număr absolut de neutrofile	$< 1 \times 10^9/l$	
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

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

Siguranța și eficacitatea tocilizumabului administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJs, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza concomitentă de MTX și/sau alte medicamente trebuie modificată sau administrarea acestuia oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni 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	Acțiune
> 1 până la $3 \times$ LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumabului până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> $3 \times$ LSN până la $5 \times$ față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la $< 3 \times$ LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times$ față de LSN.
> $5 \times$ față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/l$, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 × 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 pacienții cu AIJs, care au prezentat rezultate anormale ale testelor de laborator.

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

Pacienții cu AIJp

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

Siguranța și eficacitatea tocilizumabului administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJp, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau alte medicamente trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică a fost evaluată. Deoarece sunt multe afecțiuni 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	Acțiune
> 1 până la 3 × LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea tocilizumabului până la normalizarea valorilor ALT/AST.

Valori de laborator	Acțiune
$> 3 \times \text{LSN}$ până la $5 \times \text{față de LSN}$	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la $< 3 \times \text{LSN}$ și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la $3 \times \text{față de LSN}$.
$> 5 \times \text{față de LSN}$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 $\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
NAN > 1	Se menține doza.
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile NAN cresc $> 1 \times 10^9/\text{l}$, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab.
NAN $< 0,5$	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Acțiune
50 până la 100	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, se reîncepe tratamentul cu tocilizumab.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tocilizumabului 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 pacienții cu AIJp.

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Tocilizumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Tocilizumabul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică. De aceea, nu se pot face recomandări referitoare la doză.

Mod de administrare

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

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

Tocilizumabul trebuie diluat până la un volum final de 100 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică.

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

Pacienții cu AIJs și AIJp cu greutate < 30 kg

Tocilizumabul trebuie diluat până la un volum final de 50 ml, cu o soluție sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), respectând tehnica aseptică.

Pentru instrucțiuni 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 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Pacienții cu PR, AIJp și AIJs

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8, Reacții adverse). Tratamentul cu tocilizumab nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active (vezi pct. 4.3). Administrarea de tocilizumab trebuie întreruptă la pacienții la care apar infecții grave, până când infecția este sub control (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea tocilizumabului la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispute la infecții. La pacienții care urmează tratament biologic pentru PR, AIJs sau AIJp moderate până la severe, se

recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, asociate cu supresia reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumabului asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (incluzând copiii mai mici cu AIJs sau AIJp care pot să comunice mai greu simptomele lor) și părinții/reprezentanți legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome ce sugerează o infecție, pentru a se asigura o evaluare promptă și inițierea unui tratament adecvat.

Tuberculoză

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, pacienții cu PR, AIJs și AIJp trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu tocilizumab. Se reamintește medicilor care prescriu acest medicament de riscul apariției rezultatelor fals negative la intradermoreacția la tuberculină și la testul gama-interferon sanguin pentru diagnosticul TBC, mai ales la pacienții grav bolnavi sau imunodeprimați.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu tocilizumab apar semne/simptome care sugerează infecția 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, pacienții cu rezultate pozitive la testele screening pentru hepatită au fost excluși din studiu.

Complicații ale diverticulitei

Cazurile de perforație diverticulară, apărute ca o complicație a diverticulitei au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții cu PR care au urmat tratamentul cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Tocilizumabul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceratie intestinală sau diverticulită. Pacienții care prezintă simptome ce indică un risc potențial de diverticulită complicată, cum sunt durerea abdominală, hemoragia și/sau modificarea inexplicabilă a tranzitului intestinal, asociate cu febră, trebuie să fie evaluați prompt pentru o identificare precoce a diverticulitei ce poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

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

Boală hepatică activă și insuficiență hepatică

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

Hepatotoxicitate

În timpul tratamentului cu tocilizumab au fost raportate frecvent creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare și moderate ale valorilor transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). O creștere a frecvenței de apariție a valorilor crescute a fost observată atunci când tocilizumabul, a fost administrat în asociere cu medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX). Atunci când este indicat clinic, trebuie luate în considerare alte teste ale funcției hepatice, inclusiv cele pentru bilirubină.

La pacienții tratați cu tocilizumab, au fost observate cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos, inclusiv insuficiență hepatică acută, hepatită și 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 inițierea tratamentului cu tocilizumab. Au fost raportate cazuri de insuficiență 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 atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea tocilizumabului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, având valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, AIJs și 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 întreruperarea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Pentru creșteri ale valorilor ALT sau AST $> 3\text{-}5 \times \text{LSN}$, confirmate prin teste repetate, tratamentul cu tocilizumab trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

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

Inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, dacă aceștia prezintă un număr absolut de neutrofile (NAN) sub $2 \times 10^9/\text{l}$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare tratamentul cu tocilizumab la pacienți cu număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu PR, AIJp și AIJs, care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Neutropenia severă poate fi asociată cu un risc crescut de apariție a infecțiilor grave, deși, în studiile clinice cu tocilizumab efectuate până în prezent, nu a existat o asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

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

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

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv colesterolul total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu au prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiente.

La pacienții cu PR, AIJs și AIJp, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu tocilizumab. Pacienții trebuie instruiți în conformitate cu ghidurile clinice locale pentru abordarea terapeutică a hiperlipidemiei.

Tulburări neurologice

Medicii trebuie să fie atenți la simptomele care indică un risc potențial pentru declanșarea unor noi tulburări demielinizante centrale. Nu este cunoscut, în prezent, potențialul de apariție a demielinizării centrale în cazul tratamentului cu tocilizumab.

Malignitate

Riscul de malignitate este crescut la pacienții cu PR. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate simultan cu tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică. Într-un studiu clinic deschis, randomizat, pacienții adulți cu PR tratați cu tocilizumab și MTX au avut capacitatea de a dezvolta un răspuns eficient atât la vaccinurile pneumococice polizaharidice 23-valente, cât și la vaccinurile cu toxoid tetanic, care a fost comparabil cu răspunsul observat la pacienții tratați doar cu MTX. Înainte de inițierea tratamentului cu tocilizumab, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJs și AIJp, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului cu tocilizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de vaccinare actuale referitoare la medicamentele imunosupresoare.

Risc cardiovascular

Pacienții 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 antagoniști ai TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumabului cu antagoniști ai TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR, AIJs sau AIJp. Nu se recomandă administrarea tocilizumabului în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu COVID-19

- Eficacitatea tocilizumabului nu a fost stabilită în tratamentul COVID-19 la pacienții care nu prezintă valori crescute ale PCR, vezi pct. 5.1.
- Tocilizumabul 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, tocilizumabul nu trebuie administrat în cazul în care aceștia au concomitent oricare altă infecție activă severă. Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea tocilizumabului la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu, diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.

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 tocilizumab. 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 și adolescenți

Pacienții cu AIJs

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

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbitat 80 (E 433) per 20 mg/ml de tocilizumab. Polisorbitații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

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

Exprimarea enzimelor hepatice CYP450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează inflamația cronică. Astfel, exprimarea CYP450 poate fi restabilită atunci când se administrează un tratament cu inhibitori potenți 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 și CYP3A4. Tocilizumab normalizează exprimarea acestor enzime.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienții cu PR, concentrațiile plasmatice de simvastatină (CYP3A4) au scăzut cu 57% la o săptămână după administrarea unei doze unice de tocilizumab, până la o concentrație similară sau ușor mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu tocilizumab, pacienții tratați cu medicamente care sunt ajustate individual și metabolizate prin intermediul izoenzimelor 3A4, 1A2, sau 2C9 ale CYP450 (cum sunt metilprednisolon, dexametazonă (cu posibilitatea apariției sindromului de întrerupere în cazul glucocorticoizilor cu administrare orală), atorvastatină, blocante ale canalelor de calciu, teofilină, warfarină, fenprocumonă, fenitoină, ciclosporină, sau benzodiazepine) trebuie monitorizați, deoarece poate fi necesară creșterea dozelor pentru menținerea efectului terapeutic. Efectul tocilizumabului asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului lung de înjumătățire ($t_{1/2}$) prin eliminare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tocilizumab la femeile gravide sunt inexistente. Un studiu la animale a evidențiat un risc crescut de avort spontan/moarte embrion-fetală la o doză mare (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la oameni este necunoscut.

Tocilizumabul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tocilizumab se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția tocilizumabului în laptele animalelor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu tocilizumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tocilizumabul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8, ameteți)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse (RA) raportate cel mai frecvent (care au apărut la $\geq 5\%$ dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie sau în asociere cu DMARD pentru PR, AIJs și AIJp) au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave RA au fost infecții grave, complicații ale diverticulitei și reacții de hipersensibilitate.

Cele mai frecvente RA raportate (apărute la $\geq 5\%$ 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 și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumabului, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și în Tabelul 2 conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($> 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$) sau foarte rare ($< 1/10\,000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pacienții cu PR

Profilul de siguranță al administrării tocilizumabului a fost studiat în cadrul a 4 studii placebo controlate (studiile II, III, IV și V), un studiu MTX controlat (studiul I) și 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 și V) și de până la 2 ani într-un studiu clinic (studiul II). În studiile clinice controlate, dublu-orb, la 774 de pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1 870 pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX sau alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populația expusă pe termen lung a inclus toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tocilizumab, fie în perioada controlată dublu-orb, fie în faza de extensie deschisă a studiilor. Din cei 4 009 de pacienți ai acestei populații, 3 577 au fost tratați cel puțin 6 luni, 3 296 cel puțin un an, 2 806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1 222 timp de 3 ani.

Tabelul 1. Lista RA raportate la pacienții 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 piață).

Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, pneumonie, herpes simplex labial, herpes zoster	Diverticulită	
Tulburări hematologice și limfatic		Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie		
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}
Tulburări endocrine			Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiper-colesterolemie*		Hiper-trigliceridemie	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli		
Tulburări oculare		Conjunctivită		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee		
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită	Stomatită, ulcer gastric	
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni hepatice induse medicamentos, hepatită, icter Foarte rare: insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie		Sindrom Stevens-Johnson ³
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edeme periferice, reacții de hipersensibilitate		

Clasificare MedDRA Aparate, sisteme și organe	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați			
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creșterea bilirubinemiei totale*		

* Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării obișnuite de laborator (vezi textul de mai jos)

¹ Vezi pct. 4.3

² Vezi pct. 4.4

³ Această reacție adversă a fost identificată în perioada de observație de după punerea pe piață, dar nu a fost observată în studiile clinice controlate. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere de 95%, calculată pe baza numărului de pacienți expuși la TCZ în studiile clinice.

Infecții

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

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

În cadrul populației expuse pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente la 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, includ tuberculoza activă, care poate apărea cu boala intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, incluzând candidoza, aspergiloza, coccidioidomicoza și infecția cu *Pneumocystis jiroveci*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie și artrită bacteriană. Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste.

Boală pulmonară interstițială

Afectarea funcției pulmonare poate crește riscul dezvoltării de infecții. Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în perioada ulterioară punerii pe piață (incluzând pneumonita și fibroza pulmonară), unele dintre acestea având o evoluție letală.

Perforații gastro-intestinale

În timpul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,26 evenimente la 100 pacienți-ani, asociate tratamentului cu tocilizumab. În cadrul expunerii pe termen lung a populației, incidența generală a perforațiilor gastro-intestinale a fost de 0,28 evenimente la 100 pacienți-ani. Rapoartele de perforații gastro-intestinale asociate cu tocilizumab, au fost descrise inițial ca fiind complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații gastro-intestinale joase, fistule și abcese.

Reacții 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 pacienții din grupul tocilizumab 8 mg/kg și DMARD și la 5,1% din pacienții din grupul tratat cu placebo și 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 și reacțiile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie). Aceste evenimente nu au condus la limitarea tratamentului.

Frecvența reacțiilor anafilactice (au apărut la un total de 8 din 4 009 pacienți, 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 și controlate au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți (1,4%) din cei 4 009 pacienți tratați cu tocilizumab. Aceste reacții 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 piață, 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 $1 \times 10^9/l$ a apărut la 3,4% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. La aproximativ jumătate dintre pacienți, scăderea valorilor $NAN < 1 \times 10^9/l$ a avut loc într-o perioadă de până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului. Scăderi sub $0,5 \times 10^9/l$ au fost raportate la 0,3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD. Au fost raportate infecții asociate cu neutropenie.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența scăderii numărului de neutrofile au rămas în concordanță 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 $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1,7% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu < 1% dintre pacienții tratați cu placebo și DMARD. Aceste scăderi au apărut fără a fi asociate cu evenimente hemoragice.

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

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

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times LSN$ au fost observate la 2,1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, comparativ cu 4,9% dintre pacienții tratați cu MTX și la 6,5% dintre pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg și DMARD, comparativ cu 1,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și DMARD.

Asocierea de medicamente cu potențial hepatotoxic (cum este MTX) la monoterapia cu tocilizumab a determinat creșterea frecvenței acestor mărimi. Creșteri ale ALT/AST la valori $> 5 \times LSN$ au fost observate la 0,7% dintre pacienții tratați cu tocilizumab în monoterapie și la 1,4% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și DMARD, majoritatea dintre aceștia întrerupând permanent tratamentul cu tocilizumab. În timpul perioadei controlate dublu-orb, la pacienții tratați cu doze de tocilizumab de 8 mg/kg + DMARD, incidența unor concentrații de bilirubină indirectă mai mari decât limita superioară a valorilor normale, înregistrată ca un parametru obișnuit de laborator, este de 6,2%. Un

total de 5,8% dintre pacienți au prezentat o creștere a bilirubinei indirecte la valori > 1 până la 2 x LSN și 0,4% au avut o creștere la valori > 2 x LSN.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterilor ALT/AST au rămas în concordanță 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 creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterolul total, trigliceridele, LDL colesterol și/sau HDL colesterol. În cadrul monitorizării obișnuite de laborator, s-a observat că aproximativ 24% din pacienții care au urmat în studiile clinice tratament cu tocilizumab au prezentat creșteri de durată ale colesterolului total $\geq 6,2$ mmol/l, iar 15% dintre pacienți creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiente.

În timpul perioadei controlate dublu-orb și cu expunere pe termen lung, caracterul și incidența creșterii parametrilor lipidici au rămas în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice controlate cu durata de 6 luni.

Malignitate

Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Reacții adverse cutanate

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

Pacienți cu COVID-19

Evaluarea siguranței tocilizumabului 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.

Tabelul 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	Frecvente
Infecții și infestări	Infecții ale tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	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 intravenos 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 intravenos, 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 s-a administrat tocilizumab intravenos, comparativ cu placebo (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Pacienți cu AIJs și AIJp

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

RA la pacienții cu AIJp și AIJs tratați cu tocilizumab sunt enumerate și prezentate în Tabelul 3, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare RA are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$).

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

Clasificare MedDRA pe ASO	Termen preferat (TP)	Frecvență		
Infecții și infestări		Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Infecții ale tractului respirator superior	AIJp, AIJs		
	Rinofaringită	AIJp, AIJs		
Tulburări ale sistemului nervos				
	Cefalee	AIJp	AIJs	
Tulburări gastro-intestinale				
	Greață		AIJp	
	Diaree		AIJp, AIJs	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				
	Reacții asociate perfuziei		AIJp ¹ , AIJs ²	
Investigații diagnostice				
	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice		AIJp	

Clasificare MedDRA pe ASO	Termen preferat (TP)	Frecvență		
	Scădere a numărului de neutrofile	AIJs	AIJp	
	Scădere a numărului de trombocite		AIJs	AIJp
	Valori crescute ale colesterolului		AIJs	AIJp

1. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJp au inclus, dar nu au fost limitate la, cefalee, greață și hipotensiune arterială.
2. Reacțiile asociate perfuziei la pacienții cu AIJs au inclus, dar nu au fost limitate la, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee.

Pacienții cu AIJp

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a tocilizumabului a fost studiat la 188 de pacienți cu AIJp, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani. Expunerea totală a pacienților a fost de 184,4 pacienți-ani. Frecvența RA la pacienții cu AIJp este prezentată în Tabelul 3. Tipurile de RA observate la pacienții cu AIJp au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs, vezi pct. 4.8. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, raportările de rinofaringită, cefalee, greață sau număr scăzut de neutrofile au fost mai frecvente la pacienții cu AIJp. Raportările de creștere a valorilor colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJp, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

Incidența infecțiilor la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab a fost de 163,7 per 100 pacienți-ani. Cele mai frecvente evenimente observate au fost rinofaringita și infecții ale tractului respirator superior. Incidența infecțiilor grave a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (12,2 evenimente per 100 pacienți-ani), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (4,0 evenimente per 100 pacienți-ani). De asemenea, incidența infecțiilor care au condus la întreruperea dozei a fost numeric mai mare la pacienții cu greutate < 30 kg tratați cu tocilizumab 10 mg/kg (21,4%), comparativ cu pacienții cu greutate ≥ 30 kg, tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (7,6%).

Reacții asociate perfuziei

La pacienții cu AIJp, reacțiile 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 populații expuse la tocilizumab, 11 pacienți (5,9%) au prezentat reacții asociate perfuziei în timpul administrării perfuziei, iar 38 de pacienți (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, greața și hipotensiunea arterială, iar cele apărute în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei au fost amețeala și hipotensiunea arterială. În general, reacțiile adverse observate în timpul perfuziei sau în decurs de 24 de ore de la administrarea perfuziei, au fost de aceeași natură cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs, vezi pct. 4.8.

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

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 3,7% dintre pacienți.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 1% dintre pacienți, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor transaminazelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator la nivelul întregii populații expuse la tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 3,7% și, respectiv la $< 1\%$ dintre pacienți.

Parametri lipidici

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

Pacienții cu AIJs

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

În general, RA la pacienții cu AIJs au fost similare ca și clasificare cu cele observate la pacienții cu PR, vezi pct. 4.8. Frecvența RA la pacienții cu AIJs este prezentată în Tabelul 3. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, la pacienții cu AIJs au fost raportate mai frecvent rinofaringita, scăderea numărului de neutrofile, creșterea valorilor transaminazelor hepatice și diareea. Raportările de creștere a colesterolului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu AIJs, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

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

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

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile 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 pacienții din grupul tratat cu tocilizumab au prezentat evenimente care au apărut în timpul administrării perfuziei. Un eveniment (angioedem) a fost considerat grav și care a pus viața 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 pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și 5,4% din pacienții 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, erupții cutanate tranzitorii, urticarie, diaree, disconfort epigastric, artralgie și cefalee. Unul dintre aceste evenimente, urticaria, a fost considerat grav.

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate semnificative clinic asociate cu administrarea de tocilizumab care au necesitat întreruperea tratamentului la 1 pacient din cei 112 pacienți ($< 1\%$) tratați cu tocilizumab în timpul perioadei controlate și până la includerea în studiul clinic deschis.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 7% dintre pacienții 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 $1 \times 10^9/l$ a apărut la 15% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, reducerea numărului de trombocite la valori $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 3% dintre pacienții care au primit placebo și la 1% dintre pacienții tratați cu tocilizumab.

În faza de extensie deschisă a studiului, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$ a apărut la 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab, fără evenimente hemoragice asociate.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durata de 12 săptămâni, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 5% și, respectiv 3% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab și la 0% dintre pacienții din grupul care au primit placebo.

În faza de extensie deschisă a studiului, creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ au fost observate la 12% și, respectiv 4% dintre pacienții din grupul tratat cu tocilizumab.

Imunoglobulina G

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

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite 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 inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dL}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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 inițiale a valorii LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dL}$, respectiv a valorii colesterolului lor total de până la $\geq 200 \text{ mg/dl}$ oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Imunogenitate

Anticorpii antitocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea de anticorpi și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

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 reacții adverse.

Nu au fost observate reacții adverse grave la voluntarii sănătoși la care s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, deși a fost raportată apariția neutropeniei care a determinat limitarea dozei.

Copii și adolescenți

Nu au fost observate cazuri de supradozaj la copii și adolescenți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune

Tocilizumab se leagă specific atât de receptorii solubili, cât și de receptorii membranari ai IL-6 (sIL-6R și mIL-6R). S-a demonstrat că tocilizumab inhibă semnalizarea mediată pe calea receptorilor sIL-6R și mIL-6R. IL-6 este o citokină proinflamatorie pleiotropă, produsă de o varietate de tipuri de celule, incluzând celulele T și B, monocite și fibroblaste. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice cum ar fi activarea celulelor T, inducția secreției de imunoglobulină, inducerea sintezei proteinelor hepatice de fază acută și stimularea hematopoiezei. IL-6 a fost implicată în patogeneza bolilor, inclusiv a bolilor inflamatorii, osteoporoză și 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) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra reactanților de fază acută, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul de valori normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumab de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la limitele normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea ritmului de scădere pe parcursul tratamentului.

La voluntarii sănătoși 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 inițiale în mod dependent de doză. Pacienții 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.

Pacienții cu PR

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Studiul I a evaluat 673 pacienți care nu fost tratați cu MTX cu 6 luni înainte de randomizare și care nu au întrerupt un tratament anterior cu MTX ca rezultat al efectelor clinice toxice importante sau al lipsei răspunsului. Majoritatea pacienților (67%) nu au fost tratați 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 și săptămâna 104, a evaluat 1 196 de pacienți 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 pacienților li s-a putut administra tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg. Dintre pacienții care au încheiat studiul și care au fost inițial randomizați în grupul placebo + MTX, la 86% dintre aceștia s-a administrat tratament deschis cu tocilizumab 8 mg/kg în al doilea an. Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 în săptămâna 24. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, criteriile finale de evaluare co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

Studiul III a evaluat 623 pacienți 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 1 220 pacienți 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 pacienți 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, pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg au obținut la 6 luni o rată de răspuns ACR 20, 50, 70 mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, în comparație cu grupul de control (Tabelul 4). În studiul I, superioritatea tocilizumabului 8 mg/kg a fost demonstrată față de comparatorul activ MTX.

Efectul tratamentului a fost similar la pacienți, 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) și gradul de răspuns s-a îmbunătățit 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 pacienții tratați cu tocilizumab 8 mg/kg, au fost observate îmbunătățiri semnificative ale tuturor componentelor individuale ale răspunsului ACR care includ: numărul de articulații inflamate și sensibile; evaluarea globală a pacientului și medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD.

Pacienții din studiile I până la V au avut la momentul inițial un scor mediu - Disease Activity Score (DAS28) de 6,5 până la 6,8. La pacienții tratați cu tocilizumab a fost observată o reducere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (o îmbunătățire medie) de 3,1–3,4, comparativ cu pacienții din grupul de control (1,3-2,1). Procentul de pacienți care au obținut remisiune clinică DAS28 (DAS28 < 2,6), la 24 de săptămâni, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab (28-34%), comparativ cu 1-12% la pacienții din grupul de control. În studiul II, 65% din pacienți au obținut DAS28 < 2,6 la săptămâna 104, comparativ cu 48% din pacienți la 52 de săptămâni și 33% din pacienți la săptămâna 24.

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

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

	Studiul I AMBITION		Studiul II LITHE		Studiul III OPTION		Studiul IV TOWARD		Studiul V RADIATE	
Săptămâna	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 pacienți au obținut un răspuns clinic important (menținerea unui răspuns ACR 70 timp de 24 de săptămâni sau mai mult).

Răspuns radiologic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiologic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiologic 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 pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX a fost menținută în al doilea an de tratament. Modificarea medie față de momentul inițial la săptămâna 104 a Scorului Total Sharp-Genant a fost semnificativ mai redusă la pacienții din grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu

MTX ($p < 0,0001$), comparativ cu pacienții din grupul care a primit placebo în asociere cu MTX.

Tabelul 5. Modificări radiologice 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 spațiului articular

* - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX

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

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

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

La pacienții tratați cu tocilizumab s-a raportat o îmbunătățire a calității vieții (Chestionarul de Evaluare a Sănătății, Indexul de Dizabilitate - HAQ-DI, chestionarul Short-Form 36 și Chestionarul de Evaluare Funcțională a Terapiei Bolii Cronice. Au fost observate îmbunătățiri semnificative statistic ale scorului HAQ-DI, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu pacienții tratați cu DMARD. În perioada deschisă a Studiului II, îmbunătățirea funcției fizice s-a menținut 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 menținut la săptămâna 104 în grupul de tratament cu tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX (-0,61).

Valorile hemoglobinei

Îmbunătățiri semnificative statistic ale valorilor hemoglobinei au fost observate în săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab, comparativ cu cei tratați cu DMARD ($p < 0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei au crescut până în săptămâna 2 și au rămas în limite normale până la săptămâna 24.

Tocilizumab comparativ cu adalimumab ca monoterapie

Studiul clinic VI (WA19924), dublu orb, cu durată de 24 de săptămâni, care a comparat tocilizumab administrat în monoterapie cu adalimumab administrat în monoterapie, a evaluat 326 de pacienți cu PR care au prezentat intoleranță la MTX sau la care continuarea tratamentului cu MTX a fost considerată inadecvată (inclusiv pacienți care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul cu MTX). Pacienților din brațul cu tocilizumab li s-a administrat tocilizumab (8 mg/kg) în perfuzie intravenoasă (i.v.), la interval de 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată (s.c.), la interval de 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție 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 inițial până în săptămâna 24, semnificativ din punct de vedere statistic pentru criteriul final de evaluare principal (modificarea DAS28) și 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 față de momentul inițial			
DAS28 (media ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferența medie ajustată (ÎI 95%)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Criteriile finale de evaluare secundare– Procentul de pacienți respondenți 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 funcție de regiune și de durata PR, pentru toate criteriile finale de evaluare și pentru valorile inițiale ale criteriilor finale de evaluare continue

^b În cazul lipsei datelor, pacienții au fost considerați non-respondenți. Metoda Holm-Bonferroni a fost utilizată pentru testarea multiplă.

Profilul clinic general al evenimentelor adverse a fost similar pentru tocilizumab și adalimumab. Procentul pacienților la care au apărut reacții adverse grave a fost echilibrat între grupurile de tratament (tocilizumab 11,7% comparativ cu adalimumab 9,9%). Tipurile de reacții adverse din brațul cu tocilizumab au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumabului, iar reacțiile adverse au fost raportate cu o frecvență similară, comparativ cu Tabelul 1. În brațul cu tocilizumab a fost raportată o incidență mai ridicată a infecțiilor și infestațiilor (48% vs. 42%), fără a exista vreo diferență în ceea ce privește incidența infecțiilor grave (3,1%). Ambele tratamente de studiu au condus la modificări de aceeași natură a parametrilor de siguranță de laborator (scăderea numărului de neutrofile și trombocite, creșteri ale valorilor ALT, AST și creșterea lipidelor). Cu toate acestea, amploarea schimbărilor și frecvența rezultatelor anormale marcante au fost mai importante în cazul tratamentului cu tocilizumab, comparativ cu adalimumab. Patru pacienți (2,5%) din brațul cu tocilizumab și doi pacienți (1,2%) din brațul cu adalimumab au prezentat scăderi ale numărului de neutrofile de gradul 3 sau 4 CTC. Unsprezece pacienți (6,8%) din brațul cu tocilizumab și cinci pacienți (3,1%) din brațul cu adalimumab au prezentat creșteri ale valorilor ALT de grad 2 CTC sau mai mare. Media creșterii valorilor LDL de la momentul inițial a fost de 0,64 mmoli/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmoli/l (7 mg/dl) la pacienții din brațul cu adalimumab. Siguranța observată în brațul cu tocilizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, nefiind observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1).

Pacienți cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați 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 pacienți adulți cu PR activă în fază incipientă, moderată până la severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX (durata medie a bolii ≤ 6 luni). Aproximativ 20% dintre pacienți au fost tratați anterior cu DMARD, altele decât MTX. Acest studiu clinic a evaluat eficacitatea tratamentului cu tocilizumab 4 sau 8 mg/kg administrat intravenos o dată la interval de 4 săptămâni în asociere cu MTX, a tratamentului cu tocilizumab 8 mg/kg administrat intravenos în monoterapie și a celui cu MTX în monoterapie, în reducerea semnelor și simptomelor și a ratei de progresie a leziunilor articulare, timp de 104 săptămâni. Criteriul final de evaluare principal a fost procentul de pacienți care au obținut remisiune DAS28 (DAS28 < 2,6) la săptămâna 24. Un procent semnificativ mai mare de pacienți din brațele tratate cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX și cu tocilizumab în monoterapie au atins criteriul final de evaluare principal, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat MTX în monoterapie. Pacienții din grupul tratat cu tocilizumab 8 mg/kg + MTX au avut rezultate semnificative statistic din punct de vedere clinic în ceea ce privește criteriile-cheie finale de evaluare secundare. De asemenea, la pacienții 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 pacienții tratați cu MTX în monoterapie. În acest studiu, remisiunile conform ACR/EULAR (Boolean și Index) au fost analizate, de asemenea, sub forma unor

obiective exploratorii prespecificate, cu răspunsuri mai mari observate la pacienții din brațele 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 pacienților cu PR în fază incipientă, care nu au fost tratați 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 inițial)				
Săptămâna 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Obiective radiologice (modificare medie de la momentul inițial)				
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 inițial ≤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 spațiului articular

Toate comparațiile 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 și, prin urmare, nu a fost supus testului de multiplicitate)

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 ambiant sau administrare de terapie cu oxigen și PCR $\geq$ 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 administrare 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 tratament cu tocilizumab + tratament standard și grupul doar cu tratament standard a fost de 0,85 (ÎI 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% (ÎI 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 (ÎI 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 (ÎI 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 [ÎI 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% (619/1 754) în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și de 42% (754/1 800) în grupul cu tratament standard (rata de risc [ÎI 95%] = 0,84, [0,77 la 0,92] $p<0,0001$).

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AIJs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durată de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două brațe de studiu. Pacienții incluși în studiul clinic au avut o durată a bolii totală de cel puțin 6 luni și 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.

Pacienții (tratați cu sau fără MTX) au fost randomizați (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul sau două grupuri de tratament, 75 de pacienți au primit perfuzie cu tocilizumab la interval de două săptămâni, 8 mg/kg pentru pacienții ≥ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții < 30 kg și 37 de pacienți au fost repartizați pentru a primi perfuzie cu placebo la interval de două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroizi a fost permisă din săptămâna 6 pentru pacienții care au obținut un răspuns ACR 70 în AIJ. După 12 săptămâni sau în momentul ieșirii din studiu, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza deschisă a studiului conform dozajului corespunzător greutatei.

Răspuns clinic

Criteriul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care realizează o îmbunătățire de cel puțin 30% în grupul principal cu AIJ a ACR (răspuns ACR30 în AIJ) în săptămâna 12 și absența febrei (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 7 zile). Un procent de 85% (64/75) de pacienți tratați cu tocilizumab și 24,3% (9/37) de pacienți tratați cu placebo au obținut acest criteriu final de evaluare. Între aceste procente au fost diferențe semnificative mari ($p < 0,0001$).

Procentele de pacienți cu AIJ care au obținut răspunsuri ACR 30, 50, 70 și 90 sunt prezentate în Tabelul 8.

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

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 pacienții tratați cu tocilizumab, 85% dintre pacienții care au avut febră inițial din cauza AIJs, nu au mai avut febră (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ în ultimele 14 zile) în săptămâna 12, comparativ cu 21% la pacienții tratați 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 pacienții tratați cu placebo ($p < 0,0001$).

Scăderea treptată a dozei de corticosteroizi

Pacienților care au obținut un răspuns ACR70 în AIJ li s-a permis reducerea treptată a dozei de corticosteroizi. Șaptesprezece pacienți (24%) tratați cu tocilizumab comparativ cu 1 pacient (3%) tratat cu placebo au reușit să reducă doza lor de corticosteroizi cu cel puțin 20%, fără a experimenta o acutizare ulterioară a bolii conform ACR30 în AIJ sau apariția simptomelor sistemice în săptămâna 12 ($p = 0,028$). Reducerile dozei de corticosteroizi au continuat cu 44 de pacienți care au întrerupt corticosteroizii administrați pe cale orală în săptămâna 44, menținându-se în același timp răspunsurile ACR în AIJ.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În săptămâna 12, procentul de pacienți tratați cu tocilizumab care au prezentat o îmbunătățire importantă clinică minimală în Chestionarul de Evaluare a Sănătății în Copilărie, Indexul de Dizabilitate (definit ca o scădere individuală a scorului total $\geq 0,13$) a fost semnificativ mai crescut decât la pacienții tratați cu placebo, 77% comparativ cu 19% ($p < 0,0001$).

Parametri de laborator

Cincizeci din cei șaptezeci și cinci de pacienți (67%) tratați cu tocilizumab au avut la începutul tratamentului o valoare a hemoglobinei sub limita inferioară a valorii normale (LIN). Patruzeci din acești pacienți (80%) au avut o creștere până la o valoare a hemoglobinei cuprinsă în limite normale în săptămâna 12, în comparație cu 2 din cei 29 pacienți (7%) tratați cu placebo, având valoarea hemoglobinei $< \text{LIN}$, la începutul tratamentului sub limita inferioară a valorii normale ($p < 0,0001$).

Pacienți cu AIJp

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumabului a fost evaluată la copii cu AIJp activă, în studiul clinic WA19977 constituit din trei părți, incluzând o fază de extensie deschisă. Partea I, care a constat într-o perioadă de inițiere activă a tratamentului cu tocilizumab, cu durată 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 durată de 24 de săptămâni ($n=163$), urmată apoi de Partea a III-a, o perioadă de studiu deschis cu durată de 64 de săptămâni. În Partea I, pacienților eligibili cu greutatea $\geq 30 \text{ kg}$ li s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg intravenos, 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții cu greutatea $< 30 \text{ kg}$ au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab 8 mg/kg sau tocilizumab 10 mg/kg intravenos, 4 doze, o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au încheiat Partea I a studiului clinic și au atins cel puțin un răspuns AIJ ACR30 la săptămâna 16 comparativ cu momentul inițial, au fost eligibili pentru a intra în perioada studiului cu posibilitate de retragere în orb (Partea a II-a). În Partea a II-a, pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I) sau placebo și au fost distribuiți în funcție de administrarea concomitentă de MTX și 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) și s-a calificat pentru terapia de salvare cu tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I).

Răspuns clinic

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

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

În timpul perioadei cu posibilitate de retragere (Partea a II-a), procentele de pacienți care au atins AIJ ACR 30, 50 și 70 la săptămâna 40, comparativ cu momentul inițial, sunt prezentate în tabelul 9. În această analiză statistică, pacienții care au prezentat o acutizare a bolii (și au urmat apoi terapia de salvare cu TCZ) în timpul Părții a II-a sau care s-au retras, au fost clasificați ca non-respondenți. 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 pacienții 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 inițial (procentul de pacienți)

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

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

Comparativ cu placebo, numărul articulațiilor active s-a redus semnificativ la pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab (modificări medii ajustate de -14,3 comparativ cu -11,4, $p=0,0435$). Evaluarea globală a activității bolii efectuată de către medic, pe o scală de la 0-100 mm, a arătat o reducere mai mare a activității 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 pacienții tratați cu placebo (extrem de semnificativ statistic; $p=0,0076$).

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

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

	Placebo		Toți pacienții cărora li s-a administrat TCZ	
	Da (N=23)	Nu (N=58)	Da (N=27)	Nu (N=55)
Tratament biologic				
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)

Pacienții randomizați pentru a li se administra tocilizumab au prezentat mai puține acutizări ale bolii conform ACR 30 și răspunsuri globale ACR mai mari, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, indiferent dacă au urmat anterior un tratament biologic.

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 Proprietăți farmacocinetice

Administrare intravenoasă

Pacienții cu PR

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 pacienți cu PR tratați 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 estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curbă (ASC) la starea de echilibru = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, concentrația minimă ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ și concentrația maximă ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ și ratele de acumulare pentru ASC și $C_{\max}$ au fost mici, 1,32, respectiv 1,09. Rata de acumulare a fost mai mare pentru $C_{\min}$ (2,49), ceea ce era de așteptat, ținând cont de contribuția clearance-ului non-liniar la concentrații scăzute. Starea de echilibru a fost atinsă după prima administrare pentru $C_{\max}$ și după 8 și 20 săptămâni pentru ASC și respectiv $C_{\min}$. ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumab au crescut cu creșterea greutatei corporale. La o greutate ≥ 100 kg, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC la starea de echilibru, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumabului au fost de $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari față de valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporale) raportate mai sus. Curba doză-răspuns pentru tocilizumab se aplatizează la expuneri mai mari, determinând creșteri ale eficacității mai mici pentru fiecare creștere incrementală a concentrației de tocilizumab, astfel încât la pacienții tratați cu doze > 800 mg de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. 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 $\pm$ DS) au fost estimați pentru doza de tocilizumab 8 mg/kg: aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pe o perioadă de 28 de zile (ASC_{0-28}) = 18 312 (5 184) oră $\cdot\mu\text{g/ml}$, concentrația plasmatică în ziua 28 (C_{ziua28}) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ și concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. ASC_{0-28} , C_{ziua28} și $C_{\max}$, după administrarea separată a două doze de tocilizumab 8 mg/kg, la interval de 8 ore, au fost, de asemenea, estimate (media estimată $\pm$ DS): 42 240 (11 520) oră $\cdot\mu\text{g/ml}$ și 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$, și respectiv 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

La pacienții cu PR, volumul de distribuție central a fost de 3,72 l, volumul de distribuție periferic a fost de 3,35 l, rezultând un volum de distribuție 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 circulație, una care urmează un clearance liniar și una care urmează un clearance non-liniar dependent de concentrație. 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 concentrație joacă un rol major în concentrațiile plasmatice scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatice mari de tocilizumab, clearance-ul este realizat în principal de clearance-ul liniar.

La pacienții cu PR, $t_{1/2}$ al tocilizumabului este dependent de concentrație. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la interval de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor 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 intravenoase 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 creștere a ASC și a C_{min} mai mare decât cea proporțională cu doza, pentru doze de 4 și 8 mg/kg administrate la interval de 4 săptămâni. C_{max} crește proporțional cu doza. La starea de echilibru, valorile estimate ale ASC și ale C_{min} 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 pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației aveau funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault < 80 ml/minut și ≥ 50 ml/minut) nu influențează farmacocinetica tocilizumabului.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice ale efectului insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

Vârstă, sex și grup etnic

Analiza farmacocineticii populației la pacienții cu PR și COVID-19 a arătat că vârsta, sexul și originea etnică nu afectează farmacocinetica tocilizumabului.

Rezultatele analizei populaționale în ceea ce privește parametrii 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.

Pacienții cu AIJs

Farmacocinetica tocilizumabului a fost determinată folosind analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 140 de pacienți cu AIJs tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate corporală ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenos la fiecare 2 săptămâni (pacienți 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 estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJs

Parametrul farmacocinetic tocilizumab	8 mg/kg la interval de 2 săptămâni $\geq$ 30 kg	12 mg/kg la interval de 2 săptămâni sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	1,42	1,37
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	3,20	3,41
Rata de acumulare pentru C_{medie} ($\mu\text{g/ml}$) sau $ASC\tau^*$	2,01	1,95

* τ = 2 săptămâni pentru scheme de administrare IV

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

La pacienții cu AIJs, volumul de distribuție central a fost de 1,87 l și volumul de distribuție periferic a fost de 2,14 l, rezultând un volum de distribuție la starea de echilibru de 4,01 l. Clearance-ul linier estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației, a fost de 5,7 ml/oră.

Timpul de înjumătățire al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 16 zile la săptămâna 12 pentru ambele categorii de greutate corporală (8 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală $\geq$ 30 kg sau 12 mg/kg pentru pacienții cu o greutate corporală < 30 kg).

Pacienții cu AIJp

Farmacocinetica tocilizumabului la pacienții cu AIJp a fost caracterizată prin analiza farmacocinetică a populației care a cuprins 237 pacienți tratați cu 8 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg intravenos la fiecare 4 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate $\geq$ 30 kg) sau 162 mg subcutanat la fiecare 3 săptămâni (pacienți cu o greutate sub 30 kg).

Tabelul 12. Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea intravenoasă în AIJp

Parametrul farmacocinetic tocilizumab	8 mg/kg la interval de 4 săptămâni $\geq$ 30 kg	10 mg/kg la interval de 4 săptămâni sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{medie} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	1,04	1,01
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	2,22	1,43
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau $ASC\tau^*$	1,16	1,05

* τ = 4 săptămâni pentru scheme de administrare intravenoasă

După dozarea intravenoasă, 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 $\geq$ 30 kg).

Timpul de înjumătățire al tocilizumabului la pacienții 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 siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea.

Nu au fost efectuate studii deoarece anticorpul monoclonal IgG1 nu sunt considerați a avea potențial carcinogen intrinsec.

Datele non-clinice disponibile au demonstrat efectul IL-6 în progresia malignă și rezistența la apoptoză în diferite tipuri de cancer. Aceste date sugerează că nu există un risc relevant pentru declanșarea 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 maimuța cynomolgus sau la șoarece cu deficit de IL-6.

Datele non-clinice disponibile nu sugerează vreun efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu tocilizumab. Într-un studiu de toxicitate cronică efectuat la maimuța cynomolgus, nu au fost observate efecte asupra sistemului endocrin activ și aparatului reproducător iar la șoarecele cu deficit de IL-6 nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere a șoarecelui. S-a observat că tocilizumab nu are efecte dăunătoare, directe sau indirecte asupra sarcinii sau a dezvoltării embrion-fetale după administrarea la maimuța cynomolgus în perioada incipientă de gestație. Totuși, la o expunere sistemică mare ($> 100 \times$ expunerea la om), la grupul tratat cu doze mari de 50 mg/kg/zi, a fost observată o ușoară creștere a ratei de avort/moarte embrion-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 interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură cu tocilizumab a acestor descoperiri.

Tratamentul cu un analog murinic nu a exercitat toxicitate la șoarecele tânăr. În particular, nu au fost afectate creșterea scheletală, funcția imună și maturizarea sexuală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr (E 473)
Polisorbat 80 (E 433)
L-histidină
L-histidină clorhidrat monohidrat
Clorhidrat de arginină
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani: 80 mg/4 ml
3 ani: 200 mg/10 ml
27 luni: 400 mg/20 ml

Medicamentul diluat

Stabilitatea chimică și fizică în curs de utilizare după diluare în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml a fost demonstrată timp de 48 ore la 30°C și timp de până la 4 zile în frigider la 2°C–8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția injectabilă preparată în soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml trebuie utilizată imediat. Dacă nu a fost utilizată imediat, condițiile și timpul de depozitare înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la 2°C–8°C, cu excepția cazurilor în care diluția se face în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).

A nu se congela.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înaintea administrării, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea tocilizumabului trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pacienții cu PR și COVID-19

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de tocilizumab necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de tocilizumab (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizare la copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs și AIJp cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de tocilizumab necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de tocilizumab (**0,4 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de tocilizumab necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de tocilizumab (**0,6 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de tocilizumab necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de tocilizumab (**0,5 ml/kg**) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Tocilizumabul este numai pentru o singură administrare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
China

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (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 acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure un pachet educațional care să cuprindă indicațiile terapeutice de PR, AIJs și AIJp și să se adreseze tuturor medicilor care intenționează să prescrie/administreze Tocilizumab STADA conținând următoarele:

- Materialul de informare pentru medici
- Materialul de informare pentru asistente

- Materialul de informare pentru pacienți

Înainte de distribuirea materialului educațional, DAPP trebuie să agreeze cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul materialului educațional, împreună cu un plan de comunicare (inclusiv modul de distribuire).

Materialul de informare pentru medici trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Referințe la Rezumatul Caracteristicilor Produsului (de ex., link către website-ul EMA)
- Calcularea dozei (pentru pacienții cu PR, AIJs și AIJp), prepararea perfuziei și viteza perfuziei
- Riscul de infecții grave
 - Medicamentul nu trebuie administrat pacienților cu infecții active sau suspectate
 - Medicamentul poate diminua semnele și simptomele infecției acute întârziind diagnosticarea
- Riscul de hepatotoxicitate
 - Se recomandă precauție atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului cu tocilizumab la pacienți cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN). Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu ALT sau AST $> 5 \times$ LSN.
 - La pacienții cu PR, AIJp și 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 informațiile de la pct. 4.2 din RCP.
- Riscul de perforații gastro-intestinale, în special la pacienții cu antecedente de diverticulită sau ulcerații intestinale
- Detalii referitoare la modul de raportare a reacțiilor adverse grave
- Materialul de informare pentru pacient (a se da pacienților de către personalul medical)
- Instrucțiuni referitoare la modul de diagnosticare a Sindromului de Activare Macrofagică la pacienții cu AIJs
- Recomandări pentru întreruperea administrării la pacienții cu AIJs și AIJp.

Materialul de informare pentru asistente trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prevenirea erorilor medicale și ale reacțiilor la perfuzie
 - Pregătirea perfuziei
 - Viteza perfuziei
- Monitorizarea pacienților pentru reacțiile la perfuzie
- Detalii referitoare la modul de raportare a reacțiilor adverse grave

Materialul de informare pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospect (de exemplu, link către site-ul EMA)
- Cardul de atenționare pentru pacient
 - pentru a preveni riscul apariției infecțiilor care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. În plus, pot reapărea unele infecții anterioare.
 - pentru a preveni riscul că pacienții care utilizează Tocilizumab STADA pot dezvolta complicații ale diverticulitei care pot deveni grave dacă nu sunt tratate.
 - pentru a preveni riscul că, pacienții care utilizează Tocilizumab STADA pot dezvolta cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos. Pacienții trebuie monitorizați pentru testele funcției hepatice. Pacienții trebuie să-și informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome ale toxicității hepatice, incluzând oboseală, durere abdominală și icter.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, polisorbit 80, L-histidină, L-histidină clorhidrat monohidrat, clorhidrat de arginină și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

80 mg/4 ml

1 flacon a 4 ml

4 flacoane a 4 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare.
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/4 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, polisorbit 80, L-histidină, L-histidină clorhidrat monohidrat, clorhidrat de arginină și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

200 mg/10 ml

1 flacon a 10 ml

4 flacoane a 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1825/003

EU/1/24/1825/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg/10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zahăr, polisorbit 80, L-histidină, L-histidină clorhidrat monohidrat, clorhidrat de arginină și apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

400 mg/20 ml

1 flacon a 20 ml

4 flacoane a 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru perfuzie intravenoasă după diluare
Medicamentul diluat trebuie utilizat imediat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII 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. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1825/005

EU/1/24/1825/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației 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

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

perfuzie i.v.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Tocilizumab

▼ Acest 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.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card de atenționare pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tocilizumab STADA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Tocilizumab STADA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Tocilizumab STADA
3. Cum este administrat Tocilizumab STADA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tocilizumab STADA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tocilizumab STADA și pentru ce se utilizează

Tocilizumab STADA conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal) și care blochează acțiunea unui tip special de proteină (citokină) numit interleukina-6. Această proteină este implicată în procesele inflamatorii ale organismului și blocarea ei poate reduce inflamația. Tocilizumab STADA ajută la reducerea unor simptome, cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă îmbunătățește performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tocilizumab STADA încetinește distrugerea cartilajelor și a oaselor la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

- **Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți** cu poliartrită reumatoidă (PR) activă, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au acționat eficient. Tocilizumab STADA este administrat de obicei în asociere cu metotrexat. Cu toate acestea, Tocilizumab STADA poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.
- **Tocilizumab STADA poate fi utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților adulți** cu poliartrită reumatoidă activă și progresivă, severă, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.
- **Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJs.** Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă**

sistemică (AIJs) activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție pe piele. Tocilizumab STADA este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJs și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJp.** Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 2 ani și peste, cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații. Tocilizumab STADA este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJp și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Tocilizumab STADA este utilizat pentru tratamentul adulților** 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 știți înainte să vi se administreze Tocilizumab STADA

Nu trebuie să vi se administreze Tocilizumab STADA

- dacă sunteți **alergic** la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o infecție activă, severă.

Dacă oricare dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, spuneți medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Tocilizumab STADA, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- Dacă prezentați semne ale unei **reacții alergice** cum ar fi apăsare la nivelul pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflarea buzelor sau erupție pe piele în timpul sau după administrarea perfuziei, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă aveți orice fel de **infecție**, de scurtă sau lungă durată, sau dacă faceți frecvent infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tocilizumab STADA poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și tratamentul poate agrava o infecție existentă sau poate crește șansele de a face o nouă infecție.
- Dacă ați avut **tuberculoză**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab STADA, medicul dumneavoastră va verifica dacă există semne și simptome de tuberculoză. Dacă pe parcursul tratamentului sau după terminarea acestuia, apar simptome de tuberculoză (tuse persistentă, pierdere în greutate, apatie, febră ușoară) sau orice alte infecții, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar putea include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli hepatice**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab STADA, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă un pacient (adult sau copil) a fost recent vaccinat**, sau dacă urmează să fie vaccinat, trebuie să se adreseze medicului. Toți pacienții, în special copiii, trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tocilizumab STADA, cu excepția

cazului când este necesară inițierea urgentă a tratamentului. Anumite vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tocilizumab STADA.

- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tocilizumab STADA.
- Dacă prezentați **factori de risc cardiovascular**, cum ar fi tensiune arterială crescută și valori crescute ale colesterolului, spuneți medicului dumneavoastră. Acești factori trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu Tocilizumab STADA.
- Dacă prezentați **tulburări ale funcției rinichilor** moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab STADA și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe în sânge, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tocilizumab STADA nu este recomandat pentru administrare copiilor cu vârsta sub 2 ani.

Dacă un copil are un istoric de **sindrom de activare macrofagică** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă îi mai poate fi administrat Tocilizumab STADA.

Tocilizumab STADA conține polisorbant

Acest medicament conține 0,5 mg de polisorbant 80 (E 433) per 20 mg/ml de tocilizumab. Polisorbanții pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

Tocilizumab STADA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați 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 prescripție medicală. Tocilizumab STADA poate influența acțiunea unor medicamente, iar doza acestora poate necesita ajustări. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă utilizați medicamente care conțin una din următoarele substanțe active:

- metilprednisolon, dexametazonă, utilizate pentru reducerea **inflamației**
- simvastatină sau atorvastatină, utilizată pentru reducerea **concentrațiilor de colesterol**
- blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, amlodipină), administrate pentru tratarea **tensiunii arteriale crescute**
- teofilină, utilizată pentru tratarea **astmului bronșic**
- warfarină sau fenprocumonă, utilizate ca **medicamente care subțiază sângele**
- fenitoină, administrată pentru tratarea **convulsiilor**
- ciclosporină, utilizată pentru **supresia sistemului imunitar** în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul **anxietății**.

Din cauza lipsei experienței clinice, nu se recomandă utilizarea Tocilizumab STADA în asociere cu alte medicamente biologice pentru tratamentul PR, AIJs sau AIJp.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tocilizumab STADA nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

Opriți alăptarea dacă vi se va administra Tocilizumab STADA și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Tocilizumab STADA, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă Tocilizumab STADA trece în lapte.

Datele disponibile până în prezent nu sugerează niciun efect al acestui tratament asupra fertilității.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament poate provoca amețeli. Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje.

3. Cum se administrează Tocilizumab STADA

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă de către medicul dumneavoastră.

Tocilizumab STADA vi se va administra **sub forma unei perfuzii, într-una din vene, de către un medic sau o asistentă medicală**. Aceștia vor dilua soluția, vor instala perfuzia intravenoasă și vă vor urmări în timpul și după tratament.

Pacienți adulți cu PR

Doza uzuală de Tocilizumab STADA este de 8 mg pe kg corp. În funcție 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.

Pacienților adulți li se va administra Tocilizumab STADA 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 și peste)

Doza uzuală de Tocilizumab STADA depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg: doza este de **12 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare: doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiiilor cu AIJs li se va administra Tocilizumab STADA 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 și peste)

Doza uzuală de Tocilizumab STADA depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Dacă aveți greutatea mai mică de 30 kg: doza este de **10 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**
- Dacă aveți greutatea de 30 kg sau mai mare: doza este de **8 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală**

Doza este calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare.

Copiiilor cu AIJp li se va administra Tocilizumab STADA o dată la interval de 4 săptămâni, prin picurare, într-una din vene (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Pacienți cu COVID-19

Doza uzuală de Tocilizumab STADA este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală**. Poate fi necesară o a doua doză.

Dacă vi se administrează mai mult Tocilizumab STADA decât trebuie

Întrucât Tocilizumab STADA vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă omiteți o doză de Tocilizumab STADA

Întrucât Tocilizumab STADA vă este administrat de un medic sau o asistentă, este puțin probabil să se omită o doză. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală.

Dacă vi se oprește administrarea de Tocilizumab STADA

Nu trebuie să opriți administrarea de Tocilizumab STADA fără să discutați întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Tocilizumab STADA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse pot apărea într-o perioadă de până la cel puțin 3 luni după ultima dumneavoastră doză de Tocilizumab STADA.

Posibile reacții adverse grave: adresați-vă imediat unui medic.

Acestea sunt reacții adverse frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane.

Reacții alergice în timpul sau după administrarea injecției:

- dificultate la respirație, senzație de apăsare la nivelul pieptului sau senzație de leșin
- erupție pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat**.

Semne de infecții grave:

- febră și frisoane
- vezicule pe piele sau în gură
- durere de stomac

Semne și simptome ale toxicității hepatice

Acestea sunt rare: pot afecta până la 1 din 1 000 persoane

- oboseală
- durere abdominală
- icter (colorarea în galben a pielii sau ochilor)

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Reacții adverse foarte frecvente:

Pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- infecții ale tractului respirator superior cu simptome caracteristice, cum ar fi tuse, nas înfundat, secreții nazale abundente, durere în gât și durere de cap

- concentrații crescute de grăsimi în sânge (colesterol)

Reacții adverse frecvente:

Pot afecta până la 1 din 10 persoane

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), uneori cu febră și frisoane
- erupție trecătoare pe piele și mâncărime, urticarie
- reacții alergice (de hipersensibilitate)
- infecții ale ochiului (conjunctivită)
- durere de cap, amețeli, tensiune arterială mare
- ulcerări în gură, durere de stomac
- retenție de fluide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, senzație de lipsă de aer
- număr scăzut de celule albe ale sângelui, observat în urma testelor de sânge (neutropenie, leucopenie)
- rezultate anormale ale testelor pentru funcția ficatului (creșteri ale transaminazelor)
- creșterea bilirubinemiei observată în urma testelor de sânge
- niveluri scăzute ale fibrinogenului în sânge (o proteină implicată în coagularea sângelui)

Reacții adverse mai puțin frecvente:

Pot afecta până la 1 din 100 persoane

- diverticulită (febră, greață, diaree, constipație, durere de stomac)
- zone roșii tumefiate în gură
- cantitate crescută de grăsimi în sânge (trigliceride)
- ulcer la nivelul stomacului
- pietre la rinichi
- scăderea activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Pot afecta până la 1 din 1 000 persoane

- sindrom Stevens-Johnson (erupție pe piele care poate determina apariția de vezicule și descumarea severă a pielii)
- reacții alergice letale (anafilaxie [letală])
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Pot afecta până la 1 din 10 000 persoane

- număr scăzut de celule albe, celule roșii și plachete sanguine, observate în urma testelor de sânge
- insuficiență hepatică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Copiii cu AIJs

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJs sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul

nasului și gâtului, diaree, număr scăzut de celule albe ale sângelui și valori crescute ale transaminazelor hepatice.

Copiii cu AIJp

În general, reacțiile adverse care apar la pacienții cu AIJp sunt de același tip cu cele observate la pacienții adulți cu PR. Unele reacții adverse au fost observate mai frecvent: inflamație la nivelul nasului și gâtului, durere de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de celule albe ale sângelui.

5. Cum se păstrează Tocilizumab STADA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flacoanelor după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Informațiile despre păstrarea și timpul de utilizare a tocilizumabului, odată ce a fost diluat și este gata de utilizare, sunt descrise la punctul „Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății”.

Păstrați flaconul(oanele) în ambalajul original pentru a fi protejat(e) de lumină.

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. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tocilizumab STADA

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare flacon a 4 ml conține tocilizumab 80 mg (20 mg/ml).
Fiecare flacon a 10 ml conține tocilizumab 200 mg (20 mg/ml).
Fiecare flacon a 20 ml conține tocilizumab 400 mg (20 mg/ml).
- Celelalte componente sunt zahăr (E 473), polisorbat 80 (E 433), L-histidină, L-histidină clorhidrat monohidrat, clorhidrat de arginină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Tocilizumab STADA și conținutul ambalajului

Tocilizumab STADA este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul este limpede până la opalescent, incolor până la galben deschis.

Tocilizumab STADA este disponibil într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop (din cauciuc butilic) conținând 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat. Mărimile ambalajului sunt de 1 și 4 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Germania

Fabricantul

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

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

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 5307215

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

España

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

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

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

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

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

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG

Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru diluare înaintea administrării

Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie să fie examinate vizual, pentru a identifica prezența unor eventuale modificări de culoare sau particule. Doar soluțiile care sunt clare până la opalescente, incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie administrate. Pentru prepararea Tocilizumab STADA trebuie să se utilizeze un ac și o seringă, ambele sterile.

Pacienții adulți cu PR și COVID-19 (≥ 30 kg)

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab STADA necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab STADA (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Utilizarea la copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs și AIJp cu greutate ≥ 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 100 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab STADA necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab STADA (0,4 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 100 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 100 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJs cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de 50 ml de perfuzie se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă, sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab STADA necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab STADA (0,6 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Pacienții cu AIJp cu greutate < 30 kg

Dintr-o pungă de perfuzie de 50 ml se extrage, în condiții aseptice, un volum de soluție injectabilă sterilă, apirogenă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de concentrat de Tocilizumab STADA necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tocilizumab STADA (0,5 ml/kg) trebuie extrasă din flacon și introdusă în punga de perfuzie de 50 ml. Aceasta trebuie să aibă un volum final de 50 ml. Pentru a amesteca soluția, se întoarce punga ușor, pentru a se evita formarea de spumă.

Tocilizumab STADA este recomandat numai pentru o singură administrare.

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