

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

Tyenne 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un 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 obținut prin tehnologie ADN recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare flacon a 80 mg conține sodiu 0,96 mg și polisorbat 80, 0,8 mg (0,2 mg/ml).

Fiecare flacon a 200 mg conține sodiu 2,4 mg și polisorbat 80, 2 mg (0,2 mg/ml).

Fiecare flacon a 400 mg conține sodiu 4,8 mg și polisorbat 80, 4 mg (0,2 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție limpede și incoloră până la galben pal, cu un pH cuprins între 5,7 și 6,3 și o osmolalitate de 200–300 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

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

- tratamentul pacienților adulți cu PR progresivă, activă și severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care fie au avut 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, Tyenne poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

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

Boală Coronavirus 2019 (COVID-19)

Tyenne este indicat pentru tratamentul COVID-19 la adulții cărora li se administrează corticosteroizi sistemici și care necesită administrare suplimentară de oxigen sau ventilare mecanică.

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

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

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tyenne administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu AIJp (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

Tyenne poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Sindrom de eliberare de citokine (SEC)

Tyenne este indicat pentru tratamentul SEC indus de terapia pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (*chimeric antigen receptor T cell*, CAR-T), sever sau care pune viața în pericol, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani sau peste.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Tuturor pacienților tratați cu Tyenne trebuie să li se dea Cardul pentru pacienți.

Doze

Pacienții cu PR

Doza recomandată este de 8 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 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 x 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 tratamentului 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	Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN Pentru creșteri persistente > 3 x LSN, tratamentul se oprește.

testări repetate, vezi pct. 4.4).	
> 5 x față de LSN	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată inițierea tratamentului 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 la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul 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 la doze de 4 mg/kg și se crește la 8 mg/kg, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul 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 greutate corporală, 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:

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

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) (adulți și copii și adolescenți)

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

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire clinică a semnelor și simptomelor SEC după prima doză, pot fi administrate până la maximum 3 doze suplimentare de tocilizumab. Intervalul de timp dintre dozele consecutive trebuie să fie de cel puțin 8 ore. Nu se recomandă administrarea de doze care depășesc 800 mg per perfuzie la pacienții cu SEC.

Pacienții cu SEC sever sau care pune în pericol viața prezintă frecvent citopenii sau valori ALT ori AST crescute pe fondul malignității asociate, anterior chimioterapiei de limfodepleție sau apariției SEC.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți 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. Tocilizumab 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

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

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 2 ani, doza recomandată este de 8 mg/kg, administrată o dată la fiecare 2 săptămâni, la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 12 mg/kg, administrată o dată la fiecare 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. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot formula recomandări privind dozele.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJs, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza concomitentă de MTX și/sau a altor medicamente trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică este 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 x LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea de tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> 3 x LSN până la 5 x față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului 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 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește.

	Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.
--	--

Datele 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 Tyenne. 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 fiecare 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, sau de 10 mg/kg, administrată o dată la fiecare 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 Tyenne administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt prezentate la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot formula recomandări privind dozele.

În cazul următoarelor rezultate anormale ale testelor de laborator la pacienții cu AIJp, se recomandă întreruperea administrării dozei de tocilizumab, conform tabelelor de mai jos. Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau a altor medicamente trebuie modificată sau administrarea acestora oprită și doza de tocilizumab întreruptă până ce situația clinică este 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 x LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea de tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> 3 x LSN până la 5 x față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului 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.

SEC

Mod de administrare

După diluare, acest medicament trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră. Dacă apar semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie redusă sau perfuzia oprită și trebuie administrate imediat medicamente adecvate/tratament de susținere (vezi pct. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

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). Tratamentul 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). Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui medicament 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.

La pacienții care urmează tratament biologic, 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 (TBC)

Așa cum este recomandat și pentru alte tratamente biologice, pacienții cu PR, AIJp și AIJs trebuie testați pentru infecția cu 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. 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 acest medicament 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). Acest medicament 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, 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 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 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 medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX) au fost administrate în asociere cu tocilizumab. 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. 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 inițierea tratamentului 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, AIJp și AIJs, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pe parcursul primelor 6 luni de tratament, apoi la intervale de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, inclusiv întreruperea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Pentru creșteri ale valorilor ALT sau AST $> 3-5 \times \text{LSN}$, confirmate prin teste repetate, tratamentul 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 NAN sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită, atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului 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 AIJp și AIJs, 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, incluzând colesterol total, lipoproteine cu densitate mică (LDL), lipoproteine cu densitate mare (HDL) și trigliceride (vezi pct. 4.8). Majoritatea pacienților nu a prezentat creșteri ale indicilor aterogeni, iar creșterile colesterolului total au răspuns la tratament cu medicamente hipolipemiante.

La pacienții cu PR, AIJp și AIJs, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului. 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. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate simultan cu acest medicament, 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, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții cu AIJp și AIJs, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul de timp dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului 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 tocilizumab cu antagoniști ai TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR, AIJp sau AIJs. Nu se recomandă administrarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu COVID-19

- Eficacitatea acestui medicament nu a fost stabilită în tratamentul COVID-19 la pacienții care nu prezintă valori crescute ale PCR, vezi pct. 5.1.
- Acest medicament 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, acest medicament 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 de tocilizumab 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.

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 $\text{NAN} < 1 \times 10^9 / \text{l}$ sau cu număr de trombocite $< 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$. 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.

Sodiu

După diluare cu soluție de clorură de sodiu 0,9 %, acest medicament conține 221,6 mg de sodiu la o doză maximă de 800 mg, echivalând cu 11,1 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Polisorbat 80 (E 433)

Acest medicament conține 0,8 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon a 80 mg, 2 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon a 200 mg și 4 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon a 400 mg, ceea ce este echivalentul a 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu alergii cunoscute.

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 AINS sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 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 de înjumătățire plasmatic ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

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

Sarcina

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

Tocilizumab 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 Tyenne, 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

Tocilizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețelă (vezi pct. 4.8)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

PR, AIJs, AIJp și SEC

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

Cele mai grave reacții adverse sunt infecțiile grave, complicațiile diverticulitei și reacțiile de hipersensibilitate.

COVID-19

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt creșterea valorilor serice ale transaminazelor hepatice, constipația și infecția tractului urinar.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab, 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 (ASO). Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pacienți cu PR

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse 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 ASO	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, pneumonie, herpes simplex oral, herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie*		Hipertrigliceridemie		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, amețeli			
Tulburări oculare		Conjunctivită			
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, dispnee			

Clasificare MedDRA ASO	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale		Durere abdominală, ulcerații bucale, gastrită	Stomatită, ulcer gastric		
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni hepatice induse de medicament, icter	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			
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creșterea bilirubinemiei totale*			

* Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării de rutină 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 tocilizumab în studiile clinice.

Pacienți cu COVID-19

Evaluarea siguranței acestui medicament în indicația COVID-19 s-a bazat pe 3 studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo (studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511). În total, în cadrul acestor studii au fost expuși la tocilizumab 974 de pacienți. Colectarea de date privind siguranța din studiul RECOVERY a fost limitată și nu este prezentată aici.

Următoarele reacții adverse, enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe ASO în Tabelul 2, au fost adjuocate pe baza evenimentelor survenite la minimum 3% dintre pacienții tratați cu tocilizumab și cu o frecvență mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo, de la nivelul populației cumulate, evaluabile în ceea ce privește siguranța, din studiile clinice ML42528, WA42380 și WA42511.

Tabelul 2: Lista reacțiilor adverse¹ identificate la nivelul populației totale, evaluabile din punctul de vedere al siguranței, din studiile clinice efectuate cu tocilizumab la pacienții cu COVID-19²

Clasificarea MedDRA pe ASO	Termeni preferați și categorii de frecvență Frecvente
Infecții și infestări	Infecții la nivelul tractului urinar
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokalemie
Tulburări psihice	Anxietate, insomnie
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Constipație, diaree, greață
Tulburări hepatobiliare	Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice

¹ Pacienții sunt luați în calcul o singură dată pentru fiecare categorie, indiferent de numărul de reacții

² Sunt incluse reacțiile adjudecate, raportate în studiile WA42511, WA42380 și ML42528

Pacienți cu AIJs sau AIJp

Reacții adverse la pacienții cu AIJs și AIJp tratați cu tocilizumab sunt enumerate și prezentate în Tabelul 3, conform clasificării MedDRA pe ASO. Categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) sau mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse înregistrate în studiile clinice la pacienții cu AIJs sau AIJp, cărora li s-a administrat tocilizumab în monoterapie sau în asocieră 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	
	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 epigastic, artralgie și cefalee.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la medicamente

Pacienți cu PR

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 candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, 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 pneumonită și fibroză 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 tratamentul, au fost descrise inițial ca fiind complicații ale diverticulitei, incluzând peritonită purulentă generalizată, perforații ale tractului gastro-intestinal inferior, 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 în decurs de 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 4009 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 din cei 4009 pacienți (1,4 %) tratați. 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).

Imunogenitate

Anticorpul anti-tocilizumab se poate dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată 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 durată de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată 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 durată 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 durată 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 $2 \times LSN$ și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times LSN$.

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 durată de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durată de 6 luni, au fost raportate frecvent creșteri ale parametrilor lipidici cum ar fi colesterol total, trigliceride, 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 $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15 % dintre pacienți creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. 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 durată de 6 luni.

Reacții adverse cutanate

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

Pacienți cu COVID-19

Infecții

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

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

Rezultate anormale ale testelor de laborator

Incidența rezultatelor anormale ale testelor de laborator a fost în general similară între pacienții cu COVID-19 care au primit una sau două doze de tocilizumab 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).

Copii și adolescenți

În general, reacțiile adverse la pacienții cu AIJp și AIJs au fost similare ca tip cu cele observate la pacienții cu PR, vezi pct. 4.8.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții cu AIJp

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a tocilizumab 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 reacțiilor adverse la pacienții cu AIJp este prezentată în Tabelul 3. Tipurile de reacții adverse observate la pacienții cu AIJp au fost similare cu cele observate la pacienții cu PR și AIJs. Comparativ cu pacienții adulți cu PR, raportările de rinofaringită, cefalee, greață și 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.

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

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 $\geq 3 \times$ 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 ≥ 130 mg/dL, respectiv a valorii colesterolului total de până la ≥ 200 mg/dL, oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Descrierea reacțiilor adverse selectate la pacienții cu AIJs

Profilul de siguranță al administrării intravenoase a tocilizumab 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 de la placebo la tocilizumab, din cauza agravării bolii, pacienții au fost tratați în faza de extensie deschisă a studiului.

În general, reacțiile adverse la pacienții cu AIJs au fost similare ca și clasificare cu cele observate la pacienții cu PR. Frecvența reacțiilor adverse 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 durată 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 durată 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.

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată a studiului cu durată 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 durată 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 durată 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 durată 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 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 ale LDL-colesterolului de până la $\geq 130 \text{ mg/dL}$,

respectiv a valorii colesterolului total de până la ≥ 200 mg/dL oricând pe perioada tratamentului de studiu.

Pacienți cu SEC

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 cărora li s-a administrat o doză unică de până la 28 mg/kg, deși a fost raportată apariția neutropeniei care a determinat limitarea dozei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanismul 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, inducerea 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, osteoporozei și neoplaziilor.

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 valorilor normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumabului de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la nivelul limitelor normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea scăderilor 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 către 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 în 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. Obiectivul principal 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 1196 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. Obiectivul principal al studiului la săptămâna 24 a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, obiectivele 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 1220 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 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 a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD, în toate studiile.

Pacienții din studiile I - 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, 6 5% 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	
Săptămăna	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + M TX	TCZ 8 mg/kg + DMAR D	PBO + DMAR D	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 %						

ACR - Criteriile Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology, ACR)

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 radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic 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 radiografic o progresie semnificativ mai redusă a distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la 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 radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea 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 a 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 statistice 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 statistice 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 durata 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, la intervale de câte 4 săptămâni și placebo sub formă de injecție subcutanată, la intervale de câte 2 săptămâni. Pacienților din brațul cu adalimumab li s-a administrat adalimumab (40 mg) sub formă de injecție subcutanată la intervale de câte 2 săptămâni, plus placebo în perfuzie intravenoasă la intervale de câte 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 obiectivul principal de modificare a DAS28 și pentru toate obiectivele 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)
Obiectiv principal – modificare medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (medie ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferența mediei ajustate (Î 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Obiective 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 ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate obiectivele și pentru valorile inițiale ale obiectivelor continue

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

i.v. = intravenos

s.c. = subcutanat

TCZ = tocilizumab

ADA = adalimumab

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 ale 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 mmol/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmol/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 1162 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 i.v. o dată la fiecare 4 săptămâni în asociere cu MTX, a tratamentului cu tocilizumab 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. Obiectivul principal a fost procentul de pacienți care a 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 a atins obiectivul 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 obiectivele-cheie secundare. 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 (WAI9926) 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
Obiectiv principal					
Remisiune DAS28					
Săptămâna 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Obiective-cheie 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)

	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
Obiective exploratorii				
săptămâna 24: Remisiune conform criteriilor ACR/EULAR Boolean, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
Index de Remisiune ACR/EULAR, 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)
Index de Remisiune ACR/EULAR, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - Scor Total Sharp modificat

JSN - îngustarea spațiului articular

TCZ - tocilizumab

MTX - metotrexat

ACR – Criteriile Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology, ACR)

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)

COVID-19

Eficacitatea clinică

Studiu de grup colaborativ RECOVERY (evaluare randomizată a terapiei COVID-19) la adulți 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 (principale). Pacienții eligibili pentru studiu au avut infecție cu SARS-CoV-2 suspectată clinic sau confirmată în laborator și nu aveau contraindicații medicale pentru niciunul dintre tratamente. Pacienții cu dovezi clinice de COVID-19 progresivă (definită prin saturație de oxigen < 92 % în aerul ambiental sau cu administrare de terapie cu oxigen și PCR ≥ 75 mg/l) s-au calificat pentru o a doua randomizare, pentru a li se administra fie tocilizumab intravenos, fie tratamentul standard.

Au fost efectuate analize de eficacitate în populația tip intenție de tratament (ITT) care a inclus 4116 pacienți repartizați prin randomizare și anume 2022 pacienți în brațul de tratament cu tocilizumab + brațul cu tratament standard și 2094 pacienți în brațul numai 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 a 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 %).

Obiectivul principal 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 (Î 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 % (619/1754) în cazul grupului de tratament cu tocilizumab + tratament standard și de 42 % (754/1800) în grupul numai cu tratament standard (rata de risc [ÎI 95 %] = 0,84, [0,77 la 0,92] $p < 0,0001$).

Copii și adolescenți cu AIJs

Eficacitatea clinică

Eficacitatea tocilizumabului în tratamentul AIJs active a fost evaluată într-un studiu clinic randomizat cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlat placebo, cu grup paralel, cu două 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 (SAM).

Pacienții (tratați cu sau fără MTX) au fost randomizați (tocilizumab:placebo = 2:1) în unul dintre cele două grupuri de tratament, 75 de pacienți au primit perfuzie cu tocilizumab la intervale de câte două săptămâni, fie 8 mg/kg pentru pacienții ≥ 30 kg, fie 12 mg/kg pentru pacienții < 30 kg și 37 de pacienți au fost repartizați pentru a primi perfuzie cu placebo la fiecare două săptămâni. Scăderea treptată a dozei de corticosteroid 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 greutateii.

Răspuns clinic

Obiectivul final a fost procentul de pacienți care realizează o îmbunătățire de cel puțin 30 % în grupul principal cu AIJ a ACR (răspuns ACR 30 în AIJ) în săptămâna 12 și absența febrei (nicio înregistrare a temperaturii $\geq 37,5$ °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 atins acest obiectiv final. 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 la 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 $\geq 37,5$ °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 corticosteroid

Pacienților care au obținut un răspuns ACR 70 în AIJ li s-a permis reducerea treptată a dozei de corticosteroid. Șaptesprezece pacienți (24 %) tratați cu tocilizumab comparativ cu 1 pacient (3 %) tratat cu placebo au reușit să reducă doza lor de corticosteroid cu cel puțin 20 %, fără a experimenta o acutizare ulterioară a bolii conform ACR 30 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 la începutul tratamentului sub limita inferioară a valorii normale ($< \text{LIN}$), ($p < 0,0001$).

Copii și adolescenți cu AIJp

Eficacitatea 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 durata de 16 săptămâni ($n = 188$), a fost urmată de Partea a II-a care a constat într-o perioadă cu posibilitate de retragere de tip randomizat, dublu-orb, placebo controlată, cu durata de 24 de săptămâni ($n = 163$), urmată apoi de Partea a III-a, o perioadă de studiu deschis cu durata de 64 de săptămâni. În Partea I, pacienților eligibili cu greutatea ≥ 30 kg li s-au administrat tocilizumab 8 mg/kg i.v., 4 doze, câte o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții cu greutatea < 30 kg au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra tocilizumab 8 mg/kg sau tocilizumab 10 mg/kg i.v., 4 doze, câte o doză la interval de 4 săptămâni. Pacienții care au încheiat Partea I a studiului clinic și au atins cel puțin un răspuns AIJ ACR 30 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 ACR 30 (comparativ cu săptămâna 16) și s-a calificat pentru terapia de salvare cu tocilizumab (aceeași doză administrată și în Partea I).

Răspuns clinic

Obiectivul principal 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 tocilizumab) 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 tocilizumab, 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 n = 82	Placebo n = 81
ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

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

Comparativ cu placebo, numărul 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)

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

TCZ = tocilizumab

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.

SEC

Eficacitatea tocilizumab pentru tratamentul SEC a fost evaluată în cadrul unei analize retrospective a datelor provenite din studiile clinice privind terapiile cu CAR-T (tisagenlecleucel și axicabtagen ciloleucel) pentru malignități hematologice. Pacienții evaluabili au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg în cazul pacienților cu greutate corporală <30 kg) în asociere cu sau fără corticosteroizi în doze mari pentru SEC sever sau care pune în pericol viața; în analiză a fost inclus numai primul episod de SEC. Populația pentru analiza eficacității din cohorta tratată cu tisagenlecleucel a inclus 28 de pacienți de sex masculin și 23 de pacienți de sex feminin (în total, 51 de pacienți) cu vârsta mediană de 17 ani (interval, 3-68 ani). Intervalul median de timp dintre apariția SEC și administrarea primei doze de tocilizumab a fost de 3 zile (interval, 0-18 zile). Rezoluția SEC a fost definită prin absența febrei și neutilizarea de vasoconstrictoare timp de minimum 24 de ore. Pacienții au fost considerați cu răspuns la tratament dacă SEC s-a remis în decurs de 14 zile de la prima doză de tocilizumab, în condițiile în care nu a fost necesară administrarea a mai mult de 2 doze și nu au fost utilizate alte medicamente în afară de tocilizumab și corticosteroizi pentru tratament. Treizeci și nouă de pacienți (76,5 %; ÎI 95 %: 62,5 %–87,2 %) au obținut răspuns la tratament. În cadrul unei cohorte independente de 15 pacienți (interval de vârstă: 9-75 ani) cu SEC indus de axicabtagen ciloleucel, o proporție de 53 % a prezentat răspuns la tratament.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu tocilizumab la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul sindromului de eliberare de citokine (SEC) asociat cu terapia pe bază de limfocite T cu CAR.

COVID-19

Agencia 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

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 doze de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrate în perfuzie intravenoasă în decurs de o oră, la intervale de câte 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat fie o dată pe săptămână, fie la intervale de câte două săptămâni, pe o perioadă de 24 săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de câte 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) la starea de echilibru = 38000 ± 13000 h μ g/ml, concentrația minimă (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml și concentrația maximă (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml și ratele de acumulare pentru ASC și C_{max} au fost mici, 1,32 și 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 greutății corporale. La o greutate corporală ≥ 100 kg, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC la starea de echilibru, C_{min} și C_{max} ale tocilizumabului au fost de 50000 ± 16800 μ g $\times$ h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml și, respectiv, $226 \pm 50,3$ μ g/ml, valori care sunt mai mari decât valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporală) 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 tocilizumabului 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 de 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 de 8 mg/kg: aria de sub curba concentrație plasmatică în funcție de timp pe o perioadă de 28 de zile (ASC_{0-28}) = 18312 (5184) h $\times$ μ g/ml, concentrația plasmatică în ziua 28 (C_{ziua28}) = 0,934 (1,93) μ g/ml și concentrația plasmatică maximă (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. ASC_{0-28} , C_{ziua28} și C_{max} , după administrarea a două doze de tocilizumab de 8 mg/kg separate, la interval de 8 ore, au fost, de asemenea, estimate (media estimată + DS): 42240 (11520) h $\times$ μ g/ml și 8,94 (8,5) μ g/ml, și respectiv 296 (64,7) μ 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 plasmatică scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații plasmatică 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 intervale 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 i.v. cu tocilizumab 8 mg/kg, concentrațiile plasmatică 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 intervale 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 și respectiv 30 de ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii oficiale privind efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației au avut 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 a influențat 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 parametri farmacocinetici la pacienții cu COVID-19 au confirmat că greutatea corporală și severitatea bolii sunt amândouă covariabile care au un impact apreciabil asupra clearance-ului liniar al tocilizumabului.

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 corporală ≥ 30 kg), 162 mg subcutanat la fiecare 10 zile sau la fiecare 2 săptămâni (pacienți cu o greutate corporală 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, ≥ 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 $C_{\max}$	1,42	1,37
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	3,20	3,41
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ săptămâni pentru scheme de administrare intravenoasă

După dozarea intravenoasă, aproximativ 90 % din starea de echilibru a fost atinsă până în săptămâna 8, atât pentru schema de administrare a 12 mg/kg (greutate corporală < 30 kg), cât și pentru cea de 8 mg/kg la intervale de 2 săptămâni (greutate corporală ≥ 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 liniar estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației, a fost de 5,7 ml/oră.

Timpul de înjumătățire plasmatică 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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, ≥ 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_{τ}^*	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 (greutate corporală < 30 kg) și până în săptămâna 16 pentru doza 8 mg/kg (greutate corporală ≥ 30 kg).

Timpul de înjumătățire plasmatică 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 de carcinogenitate, deoarece anticorpii monoclonali 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 embrio-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 embrio-fetală, comparativ cu placebo sau cu alte grupuri tratate cu doze scăzute. Chiar dacă IL-6 nu pare să fie o citokină critică pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură între aceste observații și tocilizumab.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină
L-histidină
L-acid lactic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E 433)
Acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani

Flaconul poate fi păstrat la temperaturi de până la 25°C pentru o perioadă unică de până la 4 săptămâni. Flaconul trebuie protejat de lumina și eliminat dacă nu a fost utilizat în perioada de 4 săptămâni.

Medicamentul diluat

Stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru 48 de ore până la 30°C urmate de 14 zile la 2°C -8°C în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %).

Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzie 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 și până la 8 ore la 30°C, cu excepția cazurilor în care diluția s-a făcut 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 de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Tyenne este disponibil într-un flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc bromobutilic), care conține 4 ml, 10 ml sau 20 ml concentrat. Fiecare cutie conține 1 sau 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 particule sau eventuale modificări de culoare. Doar soluțiile care sunt clare și incolore până la slab gălbui și lipsite de particule vizibile trebuie să fie diluate.

Pacienții adulți cu PR, SEC (≥ 30 kg) 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (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.

Copii și adolescenți

Pacienții cu AIJs, AIJp și SEC 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**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 și SEC 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat (**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.

Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %), Tyenne este compatibil cu pungi și flacoane pentru perfuzie din polipropilenă, polietilenă și clorură de polivinil, precum și cu flacoane pentru perfuzie din sticlă.

Tyenne este destinat unei singure administrări.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼ 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

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, anti-receptor uman al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare seringă a 162 mg/0,9 ml conține polisorbate 80, 0,18 mg (0,2 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută (injecție).

Soluție limpede și incoloră până la galben pal, cu un pH cuprins între 5,7 și 6,3 și o osmolalitate de 260–320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

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

- tratamentul pacienților adulți cu PR progresivă, activă și severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care fie au avut 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, Tyenne poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

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

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Tyenne este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 1 an și peste, cu AIJs activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS) și corticosteroizi sistemici. Tyenne poate fi administrat ca monoterapie (în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată) sau în asociere cu MTX.

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tyenne administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu AIJp (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

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

Arterită cu celule gigante (ACG)

Tyenne este indicat pentru tratamentul ACG la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Forma farmaceutică subcutanată a Tyenne se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, prevăzută cu un dispozitiv de siguranță. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și/sau ACG. Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal poate injecta acest medicament numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab administrat pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu Tyenne trebuie să li se dea Cardul pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai pacienților trebuie instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză dacă pacientul prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

Pacienții cu PR

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

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la forma farmaceutică intravenoasă a tocilizumabului la tocilizumab în forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată prin înlocuirea următoarei doze programate a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat.

Pacienții cu ACG

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

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

Pacienții cu PR și ACG

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 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de tocilizumab la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea tratamentului până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau de 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe tratamentul până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul 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 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 la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de tocilizumab. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul se oprește.

Pacienții cu PR și ACG

Doză omisă

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți 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 sau moderată.

Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tocilizumab cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

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

Pacienți cu AIJs

La pacienții cu vârsta peste 1 an, doza recomandată este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână la pacienții cu greutate corporală mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg. Pacienții trebuie să aibă o greutate corporală de cel puțin 10 kg când li se administrează subcutanat tocilizumab.

Pacienți cu AIJp

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

Pacienții cu AIJs și AIJp

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau dozele altor medicamente utilizate concomitent trebuie modificată sau administrarea acestora trebuie oprită și doza de tocilizumab trebuie întreruptă până când situația clinică este evaluată. Deoarece sunt multe comorbidități care pot modifica valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării tocilizumab 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 x LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea de tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> 3 x LSN până la 5 x față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

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

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice cu administrare subcutanată a tocilizumab la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent luată în considerare la pacienții care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

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

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să își administreze doza omisă imediat ce își amintește și să administreze următoarea doză în următoarea zi programată obișnuit. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să o administreze, trebuie să contacteze medicul sau farmacistul.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri acest medicament, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al seringii preumplute trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

Seringa preumplută nu trebuie agitată.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea Tyenne în seringă preumplută sunt prezentate în prospect, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

Toate indicațiile

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul 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). Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui medicament 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.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum tocilizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care 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, toți pacienții trebuie testați pentru infecția cu tuberculoză (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. 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 și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu acest medicament 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 tratați cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerare 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 care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea 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 tratamentului anterior cu tocilizumab, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de tocilizumab trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul se întrerupe 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 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 acestor valori crescute a fost observată atunci când medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX) au fost administrate în asociere cu tocilizumab. 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 grave de leziuni hepatice severe 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. 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 inițierea tratamentului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, ACG, AIJp și AIJs, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pe parcursul primelor 6 luni de tratament, apoi la intervale de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, inclusiv întreruperea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3-5 \times \text{LSN}$, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat 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 NAN sub $2 \times 10^9/\text{l}$. Se va acorda o atenție deosebită, atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții 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 nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

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

Parametri lipidici

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

La toți pacienții, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Pacienții trebuie tratați 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. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței tratamentului pe termen lung este în desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu acest medicament, 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, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții copii și adolescenți sau cei vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul de timp dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului 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 inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumab cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienții cu ACG

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

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.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare seringă a 162 mg/0,9 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80 (E 433)

Acest medicament conține 0,18 mg de polisorbat 80 în fiecare seringă a 162 mg/0,9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu alergii cunoscute.

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 AINS sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului la pacienții cu PR. La pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează 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 sunt 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 tocilizumab asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

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

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tocilizumab la femeile gravide. 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.

Tocilizumab 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. Excreția tocilizumab în lapte nu a fost studiată la animale. 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

Tocilizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețală (vezi pct. 4.8)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienți expuși la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți adulți a participat la studii clinice pentru PR (n = 4009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n = 149), AIJp (n = 240) și AIJs (n = 112). Profilul de siguranță al tocilizumab pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse raportate la pacienții tratați cu tocilizumab

Clasificare MedDRA pe ASO	Categoria de frecvență, cu termenul preferat				Foarte rare
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, pneumonie, herpes simplex oral, herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}	
Tulburări endocrine			Hipotiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie *		Hipertrigliceridemie		
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	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie		Sindrom Stevens-Johnson ³	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de administrare	Edem periferic, reacție de hipersensibilitate			
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creștere a bilirubinemiei totale*			

*Includ creșteri colectate în cadrul monitorizării de rutină 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 tocilizumab în studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrarea subcutanată)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumab în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța unei doze de 162 mg administrată o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienți cu PR. La toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea tocilizumab administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2,9 % dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durata de 6 luni, SC-I, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 6,5 % și, respectiv 1,4 % dintre pacienții la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu tocilizumab cu durata de 6 luni, SC-I, 19 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Pacienți cu AIJs

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi pct 4.8.).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare (RLI)

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

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanată (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/l$ la 23,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ a avut loc la 2 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. O creștere a ALT sau a AST la $\geq 3 \times$ LSN a avut loc la 9,8 % și, respectiv, 4,0 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat.

Parametri lipidici

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

Pacienți cu AIJp

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la tocilizumab la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea i.v. și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor subcutanat, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului cu tocilizumab subcutanat, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu tocilizumab administrat pe cale intravenoasă.

Reacții la locul de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab

subcutanat. La 9,6 % și, respectiv, la 3,8 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat s-a înregistrat o creștere a valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ a numărului de trombocite.

Parametri lipidici

În studiul privind administrarea subcutanată, 14,3 % și 12,8 % dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Pacienți cu ACG

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

Infecții

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

Reacții la locul de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni cu tocilizumab, a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/\text{l}$ la 4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durata de 12 luni, cu tocilizumab, un pacient (1 %, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

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

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni, cu tocilizumab, 34 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 15 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Descrierea reacțiilor adverse (administrare intravenoasă)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării tocilizumab a fost studiată în 5 studii clinice controlate, dublu orb, de fază III și perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Toată populația din perioada controlată include toți pacienții din fazele dublu-orb a fiecărui studiu principal, de la randomizare și până la prima modificare a schemei de tratament sau până când perioada de 2 ani a fost atinsă. Perioada controlată în 4 dintre studii a fost de 6 luni, iar într-un studiu a fost de până la 2 ani. În studiile controlate dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX/alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Toată populația cu expunere include 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 clinice. Dintre cei 4009 pacienți ai acestei populații, 3577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3296 timp de cel puțin un an, 2806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1222 timp de 3 ani.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată 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 durată 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 populația expusă pe termen lung, incidența generală a infecțiilor grave (bacteriene, virale și fungice) a fost de 4,7 evenimente per 100 pacienți-ani. Infecțiile grave raportate, unele cu evoluție letală, au inclus tuberculoză activă, care se poate prezenta sub formă intrapulmonară sau extrapulmonară, infecții pulmonare invazive, inclusiv candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, sepsis, artrită bacteriană. Cazurile de infecții oportuniste au fost, de asemenea, raportate.

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 (inclusiv pneumonită și fibroză 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 tratamentul au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonită purulentă generalizată, perforații ale tractului gastro-intestinal inferior, 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 tratat cu 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 în decurs de 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 4009 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 tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 din cei 4009 pacienți tratați (1,4 %). 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 intravenos cu tocilizumab (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

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 $2 \times$ LSN și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times$ 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 au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul 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.

Reacții adverse cutanate

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Tyenne 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 fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducerea 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, osteoporozei și neoplaziilor.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice PR 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 activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul valorilor normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumabului de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la nivelul limitelor normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea scăderilor pe parcursul tratamentului.

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

Pacienții cu PR și ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată

Pacienții cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticați în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticați în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg la intervale de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg la intervale de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

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

Tabelul 2: Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg săptămânal + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 la săptămâna 24	69,4 %	73,4 %
Diferență ponderată (ÎÎ 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 la săptămâna 24	47 %	48,6 %
Diferență ponderată (ÎÎ 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 la săptămâna 24	24 %	27,9 %
Diferență ponderată (ÎÎ 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = medicamente antireumatice care modifică boala

TCZ = tocilizumab

i.v. = intravenos

s.c. = subcutanat

a = Populație per Protocol

Pacienții din studiul clinic SC-I au prezentat un Scor al Activității Bolii (DAS28) mediu la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în brațul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți au atins remisiunea clinică conform DAS28 (DAS28 < 2,6) în brațul cu administrare subcutanată (38,4 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9 %).

Răspuns radiografic

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

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca schimbare a valorii medii a Scorului Total Sharp modificat (mTSS) van der Heijde față de momentul inițial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,62 comparativ cu 1,23,

$p = 0,0149$ (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu tocilizumab administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la intervale de două săptămâni, ACR 20 a fost de 60,9 %, ACR 50 a fost de 39,8 % și ACR 70 a fost de 19,7 %, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR 20 a fost de 31,5 %, ACR 50 de 12,3 % și ACR 70 a fost de 5,0 %. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar $DAS28 < 2,6$ a fost observat la 32 % dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4 % la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4 %), cu o diferență ponderată de -2,3 % (Î 95 % -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24 a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul tratamentului administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58 %), comparativ cu placebo (46,8 %). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

Eficacitate clinică

Un studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni (WA28118) a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab care asigură profiluri farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

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

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

Administrarea subcutanată *Pacienți cu AIJp*

Eficacitate clinică

Un studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durată de 52 de săptămâni a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab care asigură profiluri farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală, pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab la fiecare 2 săptămâni (Q2W), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 27$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 3 săptămâni (Q3W), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71 %) nu fuseseră tratați anterior și la 15 (29 %) tratamentul se administrase pe cale intravenoasă, trecerea la administrarea subcutanată fiind efectuată la momentul înrolării.

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

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit valoarea mediană a scorului de activitate a bolii în artrita juvenilă (JADAS - 71) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată *Pacienți cu ACG*

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța tocilizumab la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durată de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durată de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab, rata de recurență și nevoia de tratament după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului acestui medicament de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

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

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

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

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

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

s.c. = subcutanat

Obiectivul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost atins (Tabelul 4).

Obiectivul-cheie secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, atins (Tabelul 4).

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

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentată în Tabelul 4.

Obiective secundare

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

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4).

Într-o analiză separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de două săptămâni au fost de 3129,75 mg și, respectiv, de 3847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4023,5 mg și, respectiv, 5389,5 mg.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Obiectiv principal				
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab versus placebo+26)				
Respondenți la săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (ÎI 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Obiectiv-cheie secundar				
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab versus placebo+52)				
Respondenți la săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (ÎI 99,5%)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)

Alte obiective secundare				
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (grupurile cu tocilizumab versus placebo+26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (grupurile cu tocilizumab vs placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Timpul până la prima acutizare a ACG¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i> mediană la săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab versus placebo+ 26²) mediană la săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52²)	3296,00 N/A	N/A 3817,50	1862,00* 1862,00*	1862,00* 1862,00*
Obiective exploratorii				
Rata anualizată de recurență, săptămâna 52[§] Medie (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

***Valoarea p descriptiv < 0,005

****Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisiune: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

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

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

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

§ nu a fost efectuată analiza statistică

N/A= Nu se aplică

RR = Rata de risc

Î = Interval de încredere

s.c. = subcutanat

Rezultatele privind calitatea vieții

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus 26 săptămâni; -0,28, placebo plus 52 săptămâni; -1,49], cu toate că doar comparația dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, ÎI 99 %: 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,0024$). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [$p = 0,0252$ pentru administrare în fiecare săptămână, $p = 0,1468$ pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67]).

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

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

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

Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

Pacienții cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. 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. Obiectivul principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienți care nu au 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 tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor 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. Obiectivul principal al studiului la săptămâna 24 a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, obiectivele co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

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

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

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

Răspuns clinic

În toate studiile, 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, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea tocilizumab 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 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 a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD, în toate studiile.

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 (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 5: Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo/MTX/DMARD (% pacienți)

	Studiul I AMBITION		Studiul II LITHE		Studiul III OPTION		Studiul IV TOWARD		Studiul V RADIATE	
Săptă mâ na	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MT X	TCZ 8 mg/kg + DMAR D	PBO + DMAR D	TCZ 8 mg/k g + MT X	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 radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care

s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menținut 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 6: Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea 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 bolii 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 durata 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, la intervale de câte 4 săptămâni (q4w) și placebo sub formă de injecție subcutanată, la interval de câte 2 săptămâni (q2w). 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 câte 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 obiectivul principal de modificare a DAS28 și pentru toate obiectivele secundare ale studiului (Tabelul 7).

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

	ADA + Placebo (i.v) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	valoarea p ^(a)
Obiectiv principal – Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (medie ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferența mediei ajustată (Î 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Obiective 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 ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate obiectivele și pentru valorile inițiale ale obiectivelor continue

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

i.v. = intravenous

s.c. = subcutaneous

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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 tocilizumab, 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 laborator de siguranță (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 mmol/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmol/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).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumab este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale tocilizumab, timpul de înjumătățire plasmatică al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu doze de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrate în perfuzie intravenoasă în decurs de o oră, la intervale de câte 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, fie o dată pe săptămână, fie la intervale de câte două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de câte 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) la starea de echilibru = $38000 \pm 13000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, 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 și, 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 greutății corporale. La o greutate corporală $\geq 100 \text{ kg}$, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumab la starea de echilibru au fost de $50000 \pm 16800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari decât valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporală) 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, astfel încât la pacienții tratați cu doze $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității. Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

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.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumab este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

$T_{1/2}$ al tocilizumab este dependent de concentrație. La starea de echilibru, după administrarea unei doze de 8 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, $t_{1/2}$ efectiv scade cu diminuarea concentrațiilor dintr-un interval de dozare, de la 18 până la 6 zile.

Liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în timp. A fost observată o 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 și 30 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg.

Administrare subcutanată

Pacienții cu PR

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 162 mg administrată subcutanat, o dată pe săptămână, cu o doză de 162 mg administrată subcutanat la intervale de 2 săptămâni sau cu o doză de 4 mg/kg sau 8 mg/kg administrată intravenos la intervale de 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a $ASC_{1\text{săptămână}}$, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 6,32, 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a $ASC_{2\text{săptămâni}}$, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 2,67, 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC , $C_{\min}$ a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru $C_{\max}$ a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de tocilizumab ($t_{\max}$) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79 %.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ dependent de concentrație este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la intervale de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la intervale de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienții cu AIJs

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

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

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

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

Parametru farmacocinetic tocilizumab	162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg	162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{medie} ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	3,66	1,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	4,39	3,21
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	4,28	2,27

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

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

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, timpul de înjumătățire plasmatică prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95 %.

Distribuție

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

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 mL/h la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme de administrare a 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

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

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

Parametru farmacocinetic tocilizumab	162 mg la interval de 2 săptămâni, ≥ 30 kg	162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{medie} ($\mu\text{g/mL}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	1,72	1,32
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	3,58	2,08
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,04	1,46

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

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

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, timpul de înjumătățire plasmatică prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJp a fost de 96 %.

Distribuție

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

Eliminare

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

După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv la tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții ≥ 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de dozare la starea de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

Administrare subcutanată

Pacienți cu ACG

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu doze de 162 mg tocilizumab administrate subcutanat în fiecare săptămână sau cu doze de 162 mg administrate subcutanat la intervale de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10: Parametrii farmacocinetici estimați medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

Parametru farmacocinetic tocilizumab	Subcutanat	
	162 mg la interval de 2 săptămâni	162 mg în fiecare săptămână
$C_{\max}$ (μg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
$C_{\min}$ (μg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{medie} (μg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	2,18	8,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	5,61	9,59
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,81	10,91

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

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_{τ}) a fost atinsă până în

săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50 % mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu PR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative la nivelul parametrilor farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

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

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

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

Eliminare

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

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentrații serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii oficiale privind efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației în studiile clinice pentru PR și ACG au avut funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault) nu influențează farmacocinetica tocilizumabului.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii oficiale privind efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

Vârstă, sex și grup etnic

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

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

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, genotoxicitatea și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea, deoarece anticorpii monoclonali 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 embrionare-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 și 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 critică pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materne/fetale, nu poate fi exclusă o legătură între aceste observații și tocilizumab.

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

Profilul de siguranță non-clinic al tocilizumab la maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină
L-histidină
L-acid lactic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E 433)
Acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (de până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 14 zile. Seringile preumplute trebuie să fie protejate de lumină și trebuie aruncate dacă nu sunt folosite în decurs de 14 zile la temperatura camerei (până la 30°C) sau până la data de expirare inițială, în funcție de care dintre acestea survine mai devreme.

Data scoaterii ambalajului din frigider trebuie înregistrată pe cutie. Seringa trebuie eliminată dacă a fost păstrată în afara frigiderului mai mult de 14 zile. Nu utilizați surse externe de căldură, cum ar fi apa fierbinte, pentru a încălzi seringă preumplută.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix din oțel inoxidabil 27G ½, cu perete subțire, prevăzută cu capac de protecție pentru ac care nu conține latex, cu opritor pentru piston (cauciuc bromobutolic), flanșe pentru deget extinse și apărătoare pasivă pentru ac.

Mărime de ambalaj de 1, 4 și 12 seringi preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tyenne este disponibil sub formă de seringă preumplută, conținută într-un dispozitiv cu protecție pentru ac cu flanșe pentru degete extinse. După ce seringă preumplută a fost scoasă din frigider, trebuie să se aștepte cel puțin 30 de minute înainte de administrarea injecției, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei. Seringa nu trebuie agitată.

După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută imediat, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată imediat după îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteți apăsa pistonul după introducerea acului în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

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

Instrucțiuni detaliate privind administrarea Tyenne în seringă preumplută sunt prezentate în prospect.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

▼ 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

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Tocilizumab este un anticorp monoclonal umanizat recombinat, anti-receptor uman al subclasei de imunoglobuline G1 (IgG1).

Exipient cu efect cunoscut:

Fiecare stilou injector (pen) a 162 mg/0,9 ml conține polisorbat 80, 0,18 mg (0,2 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (injecție).

Soluție limpede și incoloră până la galben pal, cu un pH cuprins între 5,7 și 6,3 și o osmolalitate de 260–320 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă (PR)

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

- tratamentul pacienților adulți cu PR progresivă activă și severă, care nu au fost tratați anterior cu MTX.
- tratamentul pacienților adulți cu PR activă, moderată până la severă, care fie 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, Tyenne poate fi administrat ca monoterapie, în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

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

Artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)

Tyenne este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu AIJs activă, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentele anterioare cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și corticosteroizi sistemici.

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

Artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp)

Tyenne administrat în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu AIJp (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrită extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX.

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

Arterită cu celule gigante (ACG)

Tyenne este indicat pentru tratamentul ACG la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tocilizumab în forma farmaceutică cu utilizare subcutanată se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut. Tratamentul trebuie inițiat de către un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul PR, AIJs, AIJp și/sau ACG.

Stiloul injector (pen) preumplut nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta < 12 ani, deoarece există un risc potențial de injectare intramusculară din cauza stratului mai subțire al țesutului subcutanat.

Prima injecție trebuie administrată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat. Un pacient sau părintele/reprezentantul legal își poate injecta singur acest medicament numai dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, iar pacientul sau părintele/reprezentantul legal acceptă să fie monitorizat medical după cum este necesar și a fost instruit cu privire la tehnica de injectare corectă.

Pacienții care trec de la terapia cu tocilizumab administrat pe cale intravenoasă la administrarea pe cale subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată la momentul următoarei doze intravenoase programate, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat.

Tuturor pacienților tratați cu Tyenne trebuie să li se dea Cardul pentru pacienți.

Trebuie evaluat dacă administrarea subcutanată acasă este adecvată pentru pacient sau părinte/reprezentantul legal al pacientului, iar pacienții sau părinții/reprezentanții legali ai pacienților trebuie instruiți să informeze un profesionist din domeniul sănătății înainte de a administra următoarea doză, dacă pacientul prezintă simptome ale unei reacții alergice. Pacienții trebuie să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă simptome specifice reacțiilor alergice grave (vezi pct. 4.4).

Doze

Pacienți cu PR

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

Sunt disponibile informații limitate în ceea ce privește trecerea pacienților de la forma farmaceutică intravenoasă a tocilizumabului la tocilizumab forma farmaceutică subcutanată în doză fixă. Intervalul de administrare la o săptămână trebuie respectat.

Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze prima doză subcutanată prin înlocuirea următoarei doze programate a fi administrată intravenos, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății calificat.

Pacienți cu ACG

Doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Acest medicament poate fi utilizat în monoterapie după

întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute (vezi pct. 4.4).

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

Pacienți cu PR și ACG

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 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de tocilizumab la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea tratamentului până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST). Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau de 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe tratamentul, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x LSN. Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

La pacienții care nu au fost tratați anterior cu tocilizumab, nu este recomandată administrarea acestuia la pacienții cu valori ale 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 la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul se oprește.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de tocilizumanb. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea tratamentului la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul se oprește

Pacienți cu PR și ACG

Doză omisă

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

Grupe speciale de pacienți

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 sau moderată. Tocilizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2). Funcția renală trebuie atent monitorizată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tocilizumab cu administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile.

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

Pacienți cu AIJs

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

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

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

Pacienți cu AIJp

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

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

Pacienți cu AIJs și AIJp

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator

Dacă este adecvat, doza de MTX administrată concomitent și/sau dozele altor medicamente utilizate concomitent trebuie modificate sau administrarea acestora trebuie oprită și terapia cu tocilizumab trebuie întreruptă, până când situația clinică este evaluată. Deoarece sunt multe comorbidități care pot modifica valorile de laborator în AIJs sau AIJp, decizia de întrerupere a administrării de tocilizumab 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 x LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Pentru creșteri persistente în acest interval, se întrerupe administrarea de tocilizumab până la normalizarea valorilor ALT/AST.
> 3 x LSN până la 5 x față de LSN	Se modifică doza de MTX administrată concomitent, dacă este cazul. Se întrerupe administrarea de tocilizumab, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > 1 până la 3 x față de LSN.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu tocilizumab se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN)

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ⁹ /l, se reîncepe tratamentul.
NAN < 0,5	Tratamentul se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

- Valori scăzute ale numărului de trombocite

Valori de laborator (celule x 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 x 10 ³ /μl, se reîncepe tratamentul.
< 50	Tratamentul se oprește. Decizia de întrerupere a tratamentului în AIJs sau AIJp din cauza rezultatelor anormale ale testelor de laborator trebuie să fie bazată pe evaluarea medicală a fiecărui pacient.

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

Siguranța și eficacitatea formei farmaceutice cu administrare subcutanată a tocilizumab la copii cu alte afecțiuni decât AIJs sau AIJp nu au fost stabilite.

Datele disponibile cu privire la forma farmaceutică cu administrare intravenoasă sugerează că îmbunătățirea clinică este observată în decurs de 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tocilizumab. Continuarea tratamentului trebuie să fie atent luată în considerare la pacienții care nu prezintă îmbunătățiri în această perioadă.

Doză omisă

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

Dacă un pacient cu AIJp omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab în decurs de 7 zile de la doza programată, el/ea trebuie să ia doza omisă imediat ce își amintește și să administreze doza următoare în ziua programată obișnuită. Dacă un pacient omite administrarea unei injecții subcutanate de tocilizumab pe o perioadă mai lungă de 7 zile sau nu este sigur când trebuie să o administreze, trebuie să contacteze medicul sau farmacistul.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării subcutanate.

După instruirea adecvată privind tehnica de administrare a injecției, pacienții își pot injecta singuri acest medicament, dacă medicul decide că acest lucru este potrivit pentru aceștia. Conținutul total (0,9 ml) al stiloului injector (pen-ului) preumplut trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată. Locurile de injectare recomandate (abdomen, cu excepția unei zone de 5 cm în jurul ombilicului, coapsă și parte superioară a brațului) trebuie schimbate, iar injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu vânătăi, roșie, întărită sau nu este intactă.

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

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

4.3 Contraindicații

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

Infecții active, severe (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Forma farmaceutică de tocilizumab pentru administrare subcutanată nu este destinată administrării la copii cu AIJs cu greutatea corporală mai mică de 10 kg.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și numărul seriei de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

Toate indicațiile

Infecții

La pacienții cărora li se administrează medicamente imunosupresoare, inclusiv tocilizumab, au fost raportate infecții grave și uneori infecții letale (vezi pct. 4.8). Tratamentul 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). Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea acestui medicament 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.

La pacienții care urmează tratament cu medicamente imunosupresoare, precum tocilizumab, se recomandă o atenție sporită în vederea detectării la timp a infecțiilor grave, deoarece semnele și simptomele inflamației acute pot fi diminuate, ca urmare a supresiei reactanților de fază acută. Când se evaluează un pacient pentru o posibilă infecție, trebuie luate în considerare atât efectul tocilizumab asupra proteinei C-reactive (PCR) și a neutrofilelor, cât și semnele și simptomele infecției. Pacienții (printre care se numără copii mici cu AIJs sau AIJp, care ar putea avea o capacitate mai scăzută de a comunica simptomele pe care le simt) și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp, trebuie să fie instruiți să contacteze imediat personalul medical atunci când apar orice simptome care 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, toți pacienții trebuie testați pentru infecția cu tuberculoză (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. 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 și părinții/reprezentanții legali ai pacienților cu AIJs sau AIJp trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă în timpul sau după tratamentul cu acest medicament 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 tratați cu tocilizumab (vezi pct. 4.8). Acest medicament trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulceră 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 care poate fi asociată cu perforația gastro-intestinală.

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave asociate cu administrarea 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 tratamentului anterior cu tocilizumab, chiar dacă li s-a administrat premedicație cu steroizi și antihistaminice. Dacă apare o reacție anafilactică sau altă reacție de hipersensibilitate gravă, administrarea de tocilizumab trebuie oprită imediat, se inițiază tratamentul adecvat, iar tratamentul se întrerupe 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 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 acestor valori crescute a fost observată atunci când medicamente potențial hepatotoxice (de exemplu, MTX) au fost administrate în asociere tocilizumab. 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 grave de leziuni hepatice severe 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. 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 inițierea tratamentului la pacienții cu valori ale ALT sau AST $> 1,5 \times \text{LSN}$. Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST $> 5 \times \text{LSN}$.

La pacienții cu PR, ACG, AIJp și AIJs, ALT/AST trebuie monitorizate la interval de 4 până la 8 săptămâni pe parcursul primelor 6 luni de tratament, apoi la intervale de 12 săptămâni. Pentru modificările de doze, inclusiv întreruperea tratamentului cu tocilizumab, recomandate pe baza valorilor transaminazelor, vezi pct. 4.2. Atunci când valorile ALT sau AST cresc $> 3-5 \times \text{LSN}$, tratamentul trebuie întrerupt.

Tulburări hematologice

După tratamentul cu tocilizumab 8 mg/kg administrat 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 NAN sub $2 \times 10^9/l$. Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare inițierea tratamentului la pacienții cu un număr scăzut de trombocite (și anume, numărul trombocitelor sub $100 \times 10^3/\mu l$). Continuarea tratamentului nu este recomandată la pacienții care ajung la un NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ sau un număr al trombocitelor $< 50 \times 10^3/\mu l$.

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 nicio asociere clară între scăderea numărului neutrofilelor și apariția infecțiilor grave.

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

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu tocilizumab au fost observate creșteri ale parametrilor lipidici, incluzând 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 tratamentul cu medicamente hipolipemiente.

La toți pacienții, evaluarea parametrilor lipidici trebuie efectuată timp de 4 sau 8 săptămâni după inițierea tratamentului. Pacienții trebuie tratați 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. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua incidența potențială a malignității după expunerea la tocilizumab. Evaluarea siguranței pe termen lung este în desfășurare.

Vaccinări

Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu acest medicament 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, se recomandă ca toți pacienții, în special pacienții copii și adolescenți sau cei vârstnici, să fie aduși la zi cu toate imunizările în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale. Intervalul de timp dintre vaccinările cu vaccinuri vii și inițierea tratamentului 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 inhibitori TNF

Nu există experiență în utilizarea tocilizumab cu inhibitori TNF sau cu alte tratamente biologice pentru pacienții cu PR. Nu se recomandă administrarea acestui medicament în asociere cu alte medicamente biologice.

Pacienți cu ACG

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

Pacienți 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.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare stilou injector (pen) a 162 mg/0,9 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80 (E 433)

Acest medicament conține 0,18 mg de polisorbat 80 în fiecare stilou injector (pen) a 162 mg/0,9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților cu alergii cunoscute.

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 AINS sau al corticosteroizilor asupra eliminării tocilizumabului la pacienții cu PR. La pacienții cu ACG, nu a fost observat niciun efect al dozei cumulative de corticosteroizi asupra expunerii la tocilizumab.

Exprimarea enzimelor hepatice CYP 450 este inhibată de citokine, cum este IL-6, care stimulează 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 sunt 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 tocilizumab asupra activității CYP450 poate persista timp de câteva săptămâni după oprirea tratamentului, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) prin eliminare lung.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate în perioada fertilă

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

Sarcina

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

Tocilizumab 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. Excreția tocilizumab în lapte nu a fost studiată la animale. 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

Tocilizumab are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu amețală (vezi pct. 4.8)

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Profilul de siguranță se bazează pe datele provenite de la 4510 de pacienți expuși la tocilizumab în cadrul studiilor clinice; majoritatea acestor pacienți a participat la studii clinice pentru adulți cu PR (n = 4009), restul experienței clinice provenind din studiile pentru ACG (n = 149), AIJp (n = 240) și AIJs (n = 112). Profilul de siguranță al tocilizumab pentru aceste indicații rămâne similar și nediferențiat.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost infecții ale tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, hipertensiune arterială și valori crescute ale ALT.

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse apărute în timpul studiilor clinice și/sau în perioada ulterioară punerii pe piață a tocilizumab, pe baza cazurilor raportate spontan, a cazurilor din literatură și a cazurilor din programele de studiu non-intervenționale sunt enumerate în Tabelul 1 și sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme, organe. Categoria de frecvență corespunzătoare, are la bază următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Lista reacțiilor adverse raportate la pacienții tratați cu tocilizumab

Clasificare MedDRA ASO	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Celulită, pneumonie, herpes simplex oral, herpes zoster	Diverticulită		
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, neutropenie, hipofibrinogenemie			
Tulburări ale sistemului imunitar				Anafilaxie (letală) ^{1, 2, 3}	
Tulburări endocrine			Hipotirodism		
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie*		Hipertrigliceridemie		
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	Insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie		Sindrom Stevens-Johnson ³	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrolitiază		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de administrare	Edem periferic, reacție de hipersensibilitate			

Clasificare MedDRA ASO	Categoriile de frecvență, cu termenii preferați				
	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Investigații diagnostice		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice, creștere în greutate, creștere a 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 tocilizumab în studiile clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrare subcutanată)

Pacienții cu PR

Siguranța administrării subcutanate a tocilizumab în PR a fost evaluată într-un studiu clinic dublu-orb, controlat, multicentric, numit SC-I. SC-I a fost un studiu clinic de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea și siguranța unei doze de 162 mg, administrată o dată pe săptămână, cu administrarea intravenoasă a unei doze de 8 mg/kg, la 1262 de pacienți cu PR. La toți pacienții s-a administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. Siguranța și imunogenitatea tocilizumab administrat subcutanat a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab administrat intravenos și nu au fost observate reacții adverse noi sau neașteptate (vezi Tabelul 1). O frecvență mai mare a reacțiilor la nivelul locului de injectare a fost observată în brațele în care s-a administrat forma farmaceutică cu utilizare subcutanată, comparativ cu brațele în care s-a administrat placebo subcutanat și forma farmaceutică cu utilizare intravenoasă.

Reacții la nivelul locului de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator în faza controlată cu durata de 6 luni a studiului clinic SC-I, a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 2,9 % dintre pacienții cărora li s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Nu a existat o relație clară între scăderea valorilor neutrofilelor sub $1 \times 10^9/l$ și apariția infecțiilor grave.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic cu durata de 6 luni, SC-I, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, nu a prezentat o scădere a numărului de trombocite $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu durată de 6 luni, SC-I, au fost observate creșteri ale ALT sau AST la valori $\geq 3 \times \text{LSN}$ la 6,5 % și, respectiv 1,4 % dintre pacienții la care s-a administrat tocilizumab subcutanat, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului controlat cu tocilizumab cu durată de 6 luni, SC-I, 19 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală.

Pacienți cu AIJs

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat la 51 de pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1-17 ani) cu AIJs. În general, reacțiile adverse la medicament la pacienții cu AIJs au fost de același tip cu cele observate la pacienții cu PR (vezi pct. 4.8).

Infecții

Frecvența infecțiilor la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJs tratați cu tocilizumab intravenos.

Reacții la locul de injectare (RLI)

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

Imunogenitate

Anticorpilor anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Rezultate anormale ale testelor de laborator

În studiul clinic deschis desfășurat pe parcursul a 52 de săptămâni cu administrare subcutanată (WA28118), numărul de neutrofile a scăzut sub $1 \times 10^9/\text{L}$ la 23,5 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ a avut loc la 2 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. O creștere a ALT sau a AST la $\geq 3 \times \text{LSN}$ a avut loc la 9,8 % și, respectiv, 4,0 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat.

Parametri lipidici

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

Pacienți cu AIJp

Profilul de siguranță al tocilizumab administrat subcutanat a fost evaluat și la 52 de pacienți copii și adolescenți cu AIJp. Durata totală a expunerii pacienților la tocilizumab la nivelul populației totale cu AIJp expuse a fost de 184,4 pacienți-ani pentru administrarea i.v. și de 50,4 pacienți-ani pentru forma farmaceutică cu administrare subcutanată. În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu AIJp a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tocilizumab, cu excepția RLI (vezi Tabelul 1). Pacienții cu AIJp au manifestat mai frecvent RLI după administrarea injecțiilor subcutanat, comparativ cu pacienții adulți cu PR.

Infecții

În cadrul studiului cu tocilizumab subcutanat, frecvența infecțiilor în rândul pacienților cu AIJp tratați cu tocilizumab subcutanat a fost comparabilă cu cea observată la pacienții cu AIJp tratați cu tocilizumab administrat pe cale intravenoasă.

Reacții la locul de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

În cadrul monitorizării obișnuite de laborator a întregii populații expuse la tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile sub $1 \times 10^9/l$ la 15,4 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat. La 9,6 % și, respectiv, la 3,8 % dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat s-a înregistrat o creștere a valorilor ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN. Niciunul dintre pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat nu a manifestat o scădere la $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ a numărului de trombocite.

Parametri lipidici

În studiul privind administrarea subcutanată, 14,3 % și 12,8 % dintre pacienți au prezentat creșteri față de valorile inițiale ale colesterolului LDL de ≥ 130 mg/dl și, respectiv, a valorii colesterolului total ≥ 200 mg/dl în orice moment pe parcursul tratamentului de studiu.

Pacienți cu ACG

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

Infecții

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

Reacții la locul de injectare

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

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

Neutrofile

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu tocilizumab a apărut o scădere a numărului de neutrofile la valori sub $1 \times 10^9/l$ la 4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală. Aceste modificări nu au fost observate în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Trombocite

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni, cu tocilizumab, un pacient (1 %, 1/100) din grupul cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână a prezentat un singur episod tranzitoriu de scădere a numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3/\mu l$, fără a fi asociat cu evenimente hemoragice. Scăderea numărului de trombocite sub $100 \times 10^3/\mu l$ nu a fost observată în niciunul dintre grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Creșterea valorilor enzimelor hepatice

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni cu tocilizumab, au fost observate creșteri ale ALT la valori $\geq 3 \times$ LSN la 3 % dintre pacienții grupului la care s-a administrat subcutanat tocilizumab, conform schemei terapeutice cu utilizare săptămânală, comparativ cu 2 % în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni. O creștere a AST la valori > 3 LSN a fost observată la 1 % dintre pacienții grupului cu tocilizumab administrat subcutanat în fiecare săptămână, comparativ cu niciun pacient în grupurile cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv.

Parametri lipidici

În timpul monitorizării obișnuite de laborator din cadrul studiului clinic controlat cu durată de 12 luni, cu tocilizumab, 34 % dintre pacienți au prezentat creșteri susținute ale colesterolului total la valori $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), 15 % dintre aceștia prezentând o creștere susținută a valorilor LDL la $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) în cazul administrării subcutanate a dozei săptămânale de tocilizumab.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (administrare intravenoasă)

Pacienți cu PR

Siguranța administrării tocilizumab a fost studiată în 5 studii clinice de fază III controlate, dublu-orb, precum și în perioadele de extensie ale acestora (vezi pct. 5.1).

Populația *totală de control* include toți pacienții din fazele dublu-orb ale fiecărui studiu principal, de la randomizare până la prima modificare a regimului de tratament sau până la atingerea unei perioade de doi ani. Perioada de control în 4 dintre studii a fost de 6 luni, iar într-un studiu a fost de până la 2 ani. În studiile clinice controlate, cu design dublu-orb, la 774 pacienți s-a administrat tocilizumab 4 mg/kg în asociere cu MTX, la 1870 de pacienți s-a administrat tocilizumab 8 mg/kg în asociere cu MTX/alte DMARD și 288 pacienți au fost tratați cu tocilizumab 8 mg/kg în monoterapie.

Populația *cu expunere totală* include 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 clinice. Dintre cei 4009 pacienți ai acestei populații, 3577 au fost tratați timp cel puțin 6 luni, 3296 timp de cel puțin un an, 2806 au fost tratați cel puțin 2 ani și 1222 timp de 3 ani.

Infecții

În studiile clinice controlate cu durată 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, inclusiv candidoză, aspergiloză, coccidioidomicoză și infecție cu *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, celulită, herpes zoster, gastroenterită, diverticulită, septicemie și artrită bacteriană. Au fost, de asemenea, 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 (inclusiv pneumonită și fibroză 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 tratamentul au fost descrise inițial ca și complicații ale diverticulitei, incluzând peritonita purulentă generalizată, perforații ale tractului gastro-intestinal inferior, 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 tratat cu 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 în decurs de 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 4009 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 tocilizumab și care au necesitat întreruperea tratamentului la un total de 56 de pacienți (1,4 %) din cei 4009 pacienți tratați. 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 administrat intravenos (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

Anticorpii anti-tocilizumab se pot dezvolta în timpul tratamentului cu tocilizumab. Se poate observa o corelație între dezvoltarea anticorpilor și răspunsul clinic sau apariția reacțiilor adverse.

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 durată de 6 luni.

Trombocite

În cadrul studiilor clinice controlate cu durată de 6 luni, reducerea numărului de trombocite la valori sub $100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 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 durată 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 durată de 6 luni, creșteri tranzitorii ale ALT/AST la valori $> 3 \times \text{LSN}$ 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 $> 5 \times \text{LSN}$ 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 $2 \times \text{LSN}$ și 0,4 % au avut o creștere la valori $> 2 \times \text{LSN}$.

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 durată de 6 luni.

Parametri lipidici

În timpul studiilor clinice controlate, cu durată 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 $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, iar 15 % dintre pacienți au prezentat creșteri de durată ale LDL $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Creșterile parametrilor lipidici au răspuns la tratamentul 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 durată de 6 luni.

Reacții adverse cutanate

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 intravenos o doză unică de 40 mg/kg. Nu au fost observate reacții adverse.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Tyenne 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 fibroblaști. IL-6 este implicată în diverse procese fiziologice, cum ar fi activarea celulelor T, inducerea 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, osteoporozei și neoplaziilor.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice pentru PR cu tocilizumab au fost observate scăderi rapide ale valorilor PCR, a vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), a amiloidului seric A (ASA) și a fibrinogenului. În concordanță cu efectul asupra activatorilor fazei acute, tratamentul cu tocilizumab a fost asociat cu scăderea numărului de trombocite până în intervalul valorilor normale. Au fost observate creșteri ale valorilor hemoglobinei, datorate acțiunii tocilizumabului de diminuare a efectelor mediate de IL-6 asupra producției de hepcidină, crescând astfel disponibilitatea fierului. La pacienții tratați au fost observate scăderi ale valorilor PCR până la nivelul limitelor normale cel mai devreme în săptămâna 2, cu menținerea scăderilor pe parcursul tratamentului.

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

Pacienții cu PR și ACG au prezentat o scădere comparabilă (cu subiecții sănătoși) a numărului absolut de neutrofile după administrarea de tocilizumab (vezi pct. 4.8).

Administrare subcutanată
Pacienți cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab administrat subcutanat în ameliorarea semnelor și simptomelor PR și a răspunsului radiografic, a fost evaluată în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate, multicentrice. În Studiul I (SC-I) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticați conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 4 articulații dureroase și 4 articulații inflamate la momentul inițial. La toți pacienții s-au administrat, ca tratament de fond, DMARD non-biologice. În Studiul II (SC-II) au fost înrolați pacienți cu vârsta > 18 ani cu PR activă moderată până la severă, diagnosticați în conformitate cu criteriile ACR, care au avut cel puțin 8 articulații dureroase și 6 articulații inflamate la momentul inițial.

Trecerea de la administrarea intravenoasă a dozei de 8 mg/kg la intervale de 4 săptămâni la administrarea subcutanată a dozei de 162 mg la intervale de o săptămână, va modifica expunerea pacientului la medicament. Expunerea variază cu greutatea corporală a pacientului (crescută la pacienții cu greutate corporală mică și scăzută la pacienții cu greutate corporală crescută), dar rezultatul clinic este în concordanță cu cel observat la pacienții tratați intravenos.

Răspuns clinic

Studiul SC-I a evaluat pacienți cu PR activă moderată până la severă care au avut un răspuns clinic inadecvat la terapia reumatologică existentă, incluzând unul sau mai multe DMARD, dintre care aproximativ 20 % au avut în antecedente un istoric de răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor TNF. În SC-I, 1262 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra subcutanat tocilizumab 162 mg la intervale de o săptămână sau tocilizumab intravenos 8 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în asocieră cu DMARD non-biologice. Obiectivul principal al studiului a fost diferența între procentul de pacienți care a atins un răspuns ACR 20 la săptămâna 24. Rezultatele din studiul SC-I sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Răspunsurile ACR în studiul SC-I (% pacienți) la săptămâna 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg săptămânal + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 la săptămâna 24	69,4 %	73,4 %
Diferență ponderată (ÎI 95 %)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR 50 la săptămâna 24	47,0 %	48,6 %
Diferență ponderată (ÎI 95 %)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR 70 la săptămâna 24	24,0 %	27,9 %
Diferență ponderată (ÎI 95 %)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = medicamente antireumatice care modifică boala

TCZ = tocilizumab

i.v. = intravenos

s.c. = subcutanat

a = Populație per Protocol

Pacienții din studiul clinic SC-I au prezentat un Scor al Activității Bolii (DAS28) mediu la momentul inițial de 6,6 în brațul cu administrare subcutanată, respectiv 6,7 în brațul cu administrare intravenoasă. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial (îmbunătățire medie) de 3,5, în ambele brațe de tratament, iar un procent comparabil de pacienți

au atins remisiunea clinică conform DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) în brațul cu administrare subcutanată (38,4 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (36,9 %).

Răspuns radiografic

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

În studiul SC-II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și răspunsul a fost exprimat ca schimbare a valorii medii a Scorului Total Sharp modificat (mTSS) van der Heijde față de momentul inițial. La săptămâna 24, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare, cu o progresie radiografică semnificativ mai scăzută, a fost observată la pacienții tratați cu tocilizumab subcutanat, comparativ cu placebo (valoarea medie a mTSS de 0,62 comparativ cu 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele observate la pacienții tratați cu tocilizumab administrat intravenos.

În studiul SC-II, la săptămâna 24, la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la intervale de două săptămâni, ACR 20 a fost de 60,9 %, ACR 50 a fost de 39,8 % și ACR 70 a fost de 19,7 %, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, la care ACR 20 a fost de 31,5 %, ACR 50 de 12,3 % și ACR 70 a fost de 5,0 %. Pacienții din brațul cu administrare subcutanată au avut o valoare medie a DAS28 la momentul inițial de 6,7, comparativ cu 6,6 la cei din brațul cu administrare de placebo. La săptămâna 24, a fost observată o scădere semnificativă a DAS28 față de momentul inițial, de 3,1 în brațul cu administrare subcutanată, comparativ cu 1,7 în brațul cu administrare de placebo, iar $\text{DAS28} < 2,6$ a fost observat la 32 % dintre pacienții din brațul cu administrare subcutanată și la 4 % la cei din brațul cu administrare de placebo.

Efectele asupra stării de sănătate și asupra calității vieții

În studiul SC-I, a fost observată o scădere medie a HAQ-DI de la momentul inițial până la săptămâna 24, de 0,6, atât în brațul cu administrare subcutanată, cât și în brațul cu administrare intravenoasă. Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire semnificativă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost de asemenea comparabil în brațul cu administrare subcutanată (65,2 %) și în brațul cu administrare intravenoasă (67,4 %), cu o diferență ponderată de -2,3 % (ÎI 95 % -8,1,3,4). Pentru SF-36, modificarea medie de la momentul inițial la săptămâna 24, a scorului componentei mentale a fost de 6,22 pentru brațul cu administrare subcutanată și de 6,54 în brațul cu administrare intravenoasă, iar a scorului componentei fizice a fost de 9,49 în brațul cu administrare subcutanată și de 9,65 în brațul cu administrare intravenoasă.

În Studiul SC-II, scăderea medie a HAQ-DI de la momentul inițial la săptămâna 24, a fost semnificativ mai mare la pacienții tratați cu tocilizumab administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (0,4), comparativ cu placebo (0,3). Procentul de pacienți care au atins o îmbunătățire relevantă clinic a HAQ-DI la săptămâna 24 (modificare de la momentul inițial cu $\geq 0,3$ unități) a fost mai mare în cazul tratamentului administrat subcutanat la interval de 2 săptămâni (58 %), comparativ cu placebo (46,8 %). SF-36 (modificare medie a scorului componentelor fizice și mentale) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu tocilizumab subcutanat (6,5 și 5,3), comparativ cu placebo (3,8 și 2,9).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

Eficacitate clinică

Un studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durată de 52 de săptămâni (WA28118), care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJs și vârsta

cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab care asigură profiluri farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

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

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

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

Eficacitate clinică

Un studiu de evaluare a farmacocineticii/farmacodinamicii și siguranței, multicentric, deschis, cu durata de 52 de săptămâni, care a fost derulat la copii și adolescenți cu AIJp și vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani, pentru stabilirea dozei subcutanate adecvate de tocilizumab care asigură profiluri farmacocinetice/farmacodinamice și de siguranță comparabile cu cele specifice schemei de administrare intravenoasă.

Pacienții eligibili au fost tratați cu tocilizumab în doze stabilite în funcție de greutatea corporală, pacienții cu o greutate corporală de 30 kg sau peste ($n = 25$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab la fiecare 2 săptămâni (Q2W), iar pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg ($n = 27$) fiind tratați cu doze de 162 mg de tocilizumab o dată la 3 săptămâni (Q3W), timp de 52 de săptămâni. Dintre acești 52 de pacienți, 37 (71 %) nu fuseseră tratați anterior și la 15 (29 %) se administrase pe cale intravenoasă și au trecut la tratament administrat subcutanat la momentul înrolării.

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

Rezultatele analizei exploratorii privind eficacitatea au evidențiat faptul că tocilizumab administrat subcutanat a îmbunătățit valoarea mediană a scorului de activitate a bolii în artrita juvenilă (JADAS - 71) în cazul pacienților netratați anterior și a menținut valoarea mediană a scorului JADAS-71 în cazul pacienților care au trecut de la tratamentul pe cale intravenoasă la cel administrat subcutanat, pe durata întregului studiu, pentru pacienții din ambele grupe de greutate corporală (mai mică de 30 kg și ≥ 30 kg).

Administrarea subcutanată

Pacienți cu ACG

Eficacitate clinică

Studiul WA28119 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, placebo-controlat, de fază III, de demonstrare a superiorității clinice, care a evaluat eficacitatea și siguranța tocilizumab la pacienții cu ACG.

Două sute cincizeci și unu (251) de pacienți cu ACG nou apărută sau recurentă au fost înrolați și repartizați în unul dintre cele patru brațe de tratament. Studiul a constat dintr-o perioadă dublu-orb cu durată de 52 de săptămâni (Partea 1), urmată de o perioadă de extensie deschisă cu durată de 104 săptămâni (Partea a 2-a). Scopul Părții a 2-a a fost să evalueze siguranța pe termen lung și menținerea eficacității după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab, rata de recurență și nevoia de tratament după 52 de săptămâni și să obțină o perspectivă asupra potențialului acestui medicament de a reduce utilizarea de corticosteroizi pe termen lung.

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

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

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

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

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

s.c. = subcutanat

Obiectivul principal de eficacitate, evaluat prin proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă fără utilizare de corticosteroizi după 52 de săptămâni de tratament cu tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, comparativ cu administrarea de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni, a fost atins (Tabelul 4).

Obiectivul-cheie secundar de eficacitate bazat, de asemenea, pe proporția pacienților care au obținut o remisiune durabilă la săptămâna 52, comparând tocilizumab plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni cu placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni a fost, de asemenea, atins (Tabelul 4).

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

Proporția pacienților care au obținut remisiune durabilă la săptămâna 52 este prezentată în Tabelul 4.

Obiective secundare

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

Doza cumulativă de glucocorticoizi

Doza cumulativă de prednison în săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică în cele două grupuri tratate cu tocilizumab, comparativ cu cele două grupuri la care s-a administrat placebo (Tabelul 4). Într-o analiză separată a pacienților care au utilizat tratament de salvare cu prednison pentru acutizarea ACG în primele 52 de săptămâni, doza cumulativă de prednison a variat foarte mult. Dozele mediane pentru pacienții care au necesitat terapie de salvare în grupul cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de două săptămâni au fost de 3129,75 mg și, respectiv, de 3847 mg. În ambele grupuri dozele au fost semnificativ mai mici decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute progresiv pe parcursul a 26 de săptămâni și decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, mai precis 4023,5 mg și, respectiv, 5389,5 mg.

Tabelul 4: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul WA28119

	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 50	Placebo + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. săptămânal + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. la fiecare 2 săptămâni + prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni n = 49
Obiectiv principal				
****Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab vs placebo+26)				
Respondenți la săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99,5 %)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Obiectiv-cheie secundar				
Remisiune durabilă (grupurile cu tocilizumab versus placebo+52)				
Respondenți la săptămâna 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Diferența neajustată între proporții (Î 99,5 %)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)

Alte obiective secundare				
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți cu recurență; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Timpul până la prima acutizare a ACG ¹ (pacienți noi; grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52) RR (Î 99 %)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Doza cumulativă de glucocorticoizi (mg)</i>				
mediană la săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab versus placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediană la săptămâna 52 (grupurile cu tocilizumab versus placebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Obiective exploratorii				
Rata anualizată de recurență, săptămâna 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Medie (DS)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (pragul de semnificație pentru testarea primară și secundară principală a superiorității)

***Valoarea p descriptiv < 0,005

****Acutizare: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥30 mm/h – Este necesară creșterea dozei de prednison

Remisiune: absența acutizării și normalizarea valorilor PCR

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

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

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

[§] nu a fost efectuată analiza statistică

N/A = Nu se aplică

RR = Rata de risc

Î = Interval de încredere

s.c. = subcutanat

Rezultatele privind calitatea vieții

În studiul WA28119, rezultatele SF-36 au fost separate în scorurile componentelor fizice și mentale (PCS și, respectiv, MCS). Modificările medii ale PCS între momentul inițial și săptămâna 52 au fost mai mari (ceea ce arată o îmbunătățire mai mare) în grupurile cu tocilizumab administrat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [4,10 și, respectiv, 2,76], comparativ cu cele două grupuri cu administrare de placebo [placebo plus 26 săptămâni; -0,28, placebo plus 52 săptămâni; -1,49], cu toate că doar comparația dintre tocilizumab administrat subcutanat săptămânal plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni și grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni (5,59, ÎI 99 %: 8,6; 10,32) a arătat o diferență semnificativă statistic ($p = 0,0024$). Pentru MCS, modificările medii între valoarea inițială și săptămâna 52 în grupurile cu tocilizumab administrat subcutanat săptămânal și la interval de 2 săptămâni [7,28 și, respectiv 6,12] au fost mai mari decât în grupul cu administrare de placebo plus prednison cu scăderea progresivă a dozei în decurs de 52 săptămâni [2,84], (cu toate că diferențele nu au fost semnificative statistic [$p = 0,0252$ pentru administrare în fiecare săptămână, $p = 0,1468$ pentru administrare la interval de 2 săptămâni] și au fost similare cu grupul cu administrare de placebo plus prednison în doze scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni [6,67]).

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

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

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

Scorurile mai mari indică îmbunătățirea, atât pentru FACIT-Fatigabilitate cât și pentru EQ5D.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Eficacitate clinică

Eficacitatea tocilizumab în ameliorarea semnelor și simptomelor PR a fost evaluată în cinci studii clinice randomizate, dublu-orb, multicentrice. 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. Obiectivul principal pentru fiecare din aceste cinci studii clinice a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20 la săptămâna 24.

Studiul I a evaluat 673 de pacienți care nu au 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 tocilizumab 8 mg/kg, la interval de patru săptămâni, în monoterapie. La grupul comparator s-a administrat MTX săptămânal (doze ajustate de la 7,5 mg până la maximum 20 mg pe săptămână, pentru o perioadă de opt săptămâni).

Studiul II, un studiu de doi ani cu analiză planificată la săptămâna 24, săptămâna 52 și săptămâna 104, a evaluat 1196 de pacienți care nu au avut un răspuns clinic adecvat la tratamentul cu MTX. Au fost administrate doze de tocilizumab de 4 sau 8 mg/kg sau placebo la interval de patru săptămâni ca tratament orb timp de 52 de săptămâni, în asociere cu doza stabilă de MTX (10 mg până la 25 mg săptămânal). După săptămâna 52, tuturor 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. Obiectivul principal al studiului la săptămâna 24 a fost procentul de pacienți care realizează un răspuns ACR 20. La săptămâna 52 și la săptămâna 104, obiectivele co-principale ale studiului au fost prevenirea leziunilor articulațiilor și îmbunătățirea funcției fizice.

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

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

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

Răspuns clinic

În toate studiile, 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, comparativ cu grupul de control (Tabelul 5). În studiul I, superioritatea tocilizumab 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 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 a medicului; scorul indexului de dizabilitate; evaluarea durerii și a PCR comparativ cu pacienții la care se administrează placebo plus MTX sau alte DMARD, în toate studiile.

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 (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 5: Răspunsurile ACR în studiile controlate placebo / MTX / DMARD (% pacienți)

	Studiul I AMBITION		Studiul II LITHE		Studiul III OPTION		Studiul IV TOWARD		Studiul V RADIATE	
Săptămăna	TCZ 8 mg/kg	MT X	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MT X	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 radiografic

În Studiul II, la pacienții care nu au prezentat un răspuns adecvat la MTX, inhibarea distrugerii structurilor articulare a fost evaluată radiografic și exprimată ca modificare în scorul Sharp modificat și a componentelor sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular. Pacienții la care

s-a administrat tocilizumab au prezentat la examenul radiografic o progresie semnificativ mai redusă a inhibării distrugerii structurilor articulare, comparativ cu grupul de control (Tabelul 6).

În perioada de extensie deschisă a Studiului II, inhibarea progresiei distrugerii structurilor articulare la pacienții tratați cu tocilizumab în asociere cu MTX s-a menținut 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 6: Modificări radiografice medii timp de 52 de săptămâni în Studiul II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotrexat

TCZ - Tocilizumab

JSN - Îngustarea 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 bolii 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 durata 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, la intervale de 4 câte săptămâni (q4w) și placebo sub formă de injecție subcutanată, la interval de câte 2 săptămâni (q2w). 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 câte 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 obiectivul principal de modificarea DAS28 și pentru toate obiectivele secundare ale studiului (Tabelul 7).

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

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	valoarea p ^(a)
Obiectiv principal – Modificarea medie la săptămâna 24 față de momentul inițial			
DAS28 (medie ajustată)	-1,8	-3,3	
Diferența medie ajustată (ÎÎ 95 %)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Obiective 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 ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Răspuns ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Răspuns ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^avaloarea p este ajustată în funcție de regiune și de durata PR, pentru toate obiectivele și pentru valorile inițiale ale obiectivelor continue

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

i.v = intravenos

s.c. = subcutanat

ADA = adalimumab

TCZ = tocilizumab

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 tocilizumab, 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 laborator de siguranță (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 mmol/l (25 mg/dl) la pacienții din brațul cu tocilizumab și de 0,19 mmol/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).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tocilizumab este caracterizată prin eliminarea neliniară, care este o combinație a clearance-ului liniar și a eliminării Michaelis-Menten. Partea neliniară a eliminării conduce la o creștere a expunerii mai mult decât proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu se modifică în timp. Datorită dependenței clearance-ului total de concentrațiile serice ale tocilizumab, timpul de înjumătățire plasmatică al tocilizumab este, de asemenea, dependent de concentrație și variază în funcție de concentrația serică. Analizele farmacocinetice efectuate până în prezent pentru toate populațiile de pacienți testate nu indică o relație între clearance-ul aparent și prezența anticorpilor anti-medicament.

Administrare intravenoasă

Pacienți cu PR

Farmacocinetica tocilizumab a fost determinată utilizând analiza farmacocinetică a populației pe o bază de date compusă din 3552 de pacienți cu PR tratați cu o doză de 4 sau 8 mg/kg tocilizumab, administrate în perfuzie intravenoasă în decurs de o oră, la intervale de câte 4 săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni sau cu o doză de 162 mg tocilizumab administrată subcutanat, fie o dată pe săptămână, fie la intervale de câte două săptămâni, pe o perioadă de 24 de săptămâni.

Pentru o doză de 8 mg/kg de tocilizumab, administrată la interval de câte 4 săptămâni, au fost estimați următorii parametri (media estimată $\pm$ DS): aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) la starea de echilibru = $38000 \pm 13000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, 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 și, 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 corporală $\geq 100 \text{ kg}$, mediile estimate ($\pm$ DS) ale ASC, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ ale tocilizumab la starea de echilibru au fost de $50000 \pm 16800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ și, respectiv, $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, valori care sunt mai mari decât valorile expunerii medii pentru populația de pacienți (care cuprinde toate categoriile de greutate corporală) 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 $> 800 \text{ mg}$ de tocilizumab nu au fost demonstrate creșteri semnificative clinic ale eficacității.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea unor doze mai mari de 800 mg per perfuzie (vezi pct. 4.2).

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.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumab este dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 9,5 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

$T_{1/2}$ al tocilizumab 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.

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 și 30 ori mai mari la 8 mg/kg, comparativ cu 4 mg/kg, doză la care aceste valori au fost de 30 de ori mai mari.

Administrare subcutanată

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

Parametrii farmacocinetici ai tocilizumab nu s-au modificat în funcție de timp. În cazul unei doze de 162 mg administrate la interval de o săptămână, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a $ASC_{1\text{săptămână}}$, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 6,32, 6,30 și, respectiv de 5,27. Starea de echilibru pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ a fost atinsă după 12 săptămâni.

În cazul administrării unei doze de 162 mg la interval de 2 săptămâni, media estimată ($\pm$ DS) la starea de echilibru a $ASC_{2\text{săptămâni}}$, $C_{\min}$ și $C_{\max}$ pentru tocilizumab au fost de $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ și respectiv de $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Ratele de acumulare pentru ASC , $C_{\min}$ și $C_{\max}$ au fost de 2,67, 6,02 și, respectiv de 2,12. Starea de echilibru pentru ASC , $C_{\min}$ a fost atinsă după 12 săptămâni, iar pentru $C_{\max}$ a fost atinsă după 10 săptămâni.

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu PR, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de tocilizumab ($t_{\max}$) a fost de 2,8 zile. Biodisponibilitatea pentru forma farmaceutică subcutanată a fost de 79 %.

Eliminare

În cazul administrării subcutanate, $t_{1/2}$ aparent dependent de concentrație este de până la 13 zile pentru doza de 162 mg administrată la intervale de o săptămână și de 5 zile pentru doza de 162 mg administrată la intervale de 2 săptămâni la pacienții cu PR, la starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJs

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

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

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

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în AIJs

Parametru farmacocinetic tocilizumab	162 mg în fiecare săptămână, ≥ 30 kg	162 mg la interval de 2 săptămâni, sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{medie} ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	3,66	1,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	4,39	3,21
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	4,28	2,27

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

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

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu AIJs, timpul de înjumătățire plasmatică prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea cu administrare subcutanată la pacienții cu AIJs a fost de 95 %.

Distribuție

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

Eliminare

Clearance-ul total al tocilizumab a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și a clearance-ului non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca parametru în cadrul analizei farmacocinetice a populației și a fost de 5,7 mL/h la pacienții copii și adolescenți cu artrită idiopatică juvenilă sistemică. După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab la pacienții cu AIJs este de până la 14 zile, pentru ambele scheme de administrare a 162 mg în fiecare săptămână și la interval de două săptămâni pe durata unui interval de dozare în starea de echilibru.

Administrarea subcutanată

Pacienți cu AIJp

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

Tabelul 9: Parametrii farmacocinetici estimați medii $\pm$ DS la starea de echilibru după administrarea subcutanată în AIJp

Parametru farmacocinetic tocilizumab	162 mg la interval de 2 săptămâni, > 30 kg	162 mg la interval de 3 săptămâni, sub 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{medie} ($\mu\text{g/mL}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	1,72	1,32
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	3,58	2,08
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,04	1,46

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

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

Absorbție

După dozarea subcutanată la pacienții cu AIJs, timpul de înjumătățire plasmatică prin absorbție a fost de aproximativ 2 zile, iar biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată la pacienții cu AIJp a fost de 96 %.

Distribuție

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

Eliminare

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

După administrarea subcutanată, $t_{1/2}$ efectiv la tocilizumab la pacienții cu AIJp este de până la 10 zile pentru pacienții < 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 3 săptămâni) și de până la 7 zile pentru pacienții ≥ 30 kg (162 mg subcutanat la interval de 2 săptămâni) pe durata unui interval de dozare la starea de echilibru. După administrarea intravenoasă, tocilizumab urmează o cale bifazică de eliminare din circulație. Clearance-ul total al tocilizumabului a fost dependent de concentrație și este suma clearance-ului liniar și non-liniar. Clearance-ul liniar a fost estimat ca un parametru în analiza farmacocinetică a populației și a fost 6,25 ml/h. Clearance-ul non-liniar dependent de concentrație joacă un rol major la concentrațiile scăzute de tocilizumab. Imediat ce calea clearance-ului non-liniar este saturată, la concentrații ridicate de tocilizumab, clearance-ul este în principal determinat de clearance-ul liniar.

Administrare subcutanată

Pacienți cu ACG

Farmacocinetica tocilizumab la pacienții cu ACG a fost determinată utilizând un model de analiză farmacocinetică a populației aplicat unei baze de date compuse din 149 pacienți cu ACG, tratați cu doze de 162 mg tocilizumab administrate subcutanat în fiecare săptămână sau cu doze de 162 mg administrate subcutanat la intervale de două săptămâni. Modelul utilizat a avut aceeași structură ca și modelul de analiză farmacocinetică a populației dezvoltat pe baza datelor provenite de la pacienții cu PR (vezi Tabelul 10).

Tabelul 10: Parametrii farmacocinetici estimați medii ± DS la starea de echilibru, după administrarea subcutanată în ACG

Parametru farmacocinetic tocilizumab	Subcutanat	
	162 mg la interval de 2 săptămâni	162 mg în fiecare săptămână
$C_{\max}$ (μg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
$C_{\min}$ (μg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{medie} (μg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Rata de acumulare pentru $C_{\max}$	2,18	8,88
Rata de acumulare pentru $C_{\min}$	5,61	9,59
Rata de acumulare pentru C_{medie} sau ASC_{τ}^*	2,81	10,91

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

Profilul farmacocinetic la starea de echilibru în urma expunerii la doza săptămânală de tocilizumab a fost aproape în platou, cu fluctuații foarte mici între valorile minime și cele maxime, în timp ce au existat fluctuații semnificative în cazul administrării tocilizumab la interval de 2 săptămâni. Aproximativ 90 % din concentrația plasmatică la starea de echilibru (ASC_{τ}) a fost atinsă până în

săptămâna 14 pentru grupul cu administrare la interval de 2 săptămâni și până în săptămâna 17 pentru grupul cu administrare în fiecare săptămână.

Conform analizei actuale a farmacocineticii, concentrația minimă a tocilizumab la starea de echilibru este cu 50 % mai mare la această populație în raport cu concentrațiile medii înregistrate într-o bază de date amplă la nivelul populației cu PR. Aceste diferențe apar din motive necunoscute. Diferențele farmacocinetice nu sunt însoțite de diferențe semnificative la nivelul parametrilor farmacodinamici și, din această cauză, nu se cunoaște relevanța clinică.

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

Absorbție

După administrarea subcutanată la pacienții cu ACG, $t_{1/2}$ prin absorbție a fost de aproximativ 4 zile. Biodisponibilitatea pentru formularea subcutanată a fost de 0,8. Valorile mediane ale T_{max} au fost 3 zile după administrarea tocilizumab în fiecare săptămână și 4,5 zile după administrarea tocilizumab la fiecare 2 săptămâni.

Distribuție

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

Eliminare

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

La pacienții cu ACG, la starea de echilibru, $t_{1/2}$ efectiv al tocilizumab a variat între 18,3 și 18,9 zile pentru 162 mg administrat săptămânal și între 4,2 și 7,9 zile pentru 162 mg administrat la interval de 2 săptămâni. La concentrații serice crescute, când clearance-ul total al tocilizumab este dominat de clearance-ul liniar, din estimările parametrului în populație a rezultat un $t_{1/2}$ efectiv de aproximativ 32 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu au fost efectuate studii oficiale privind efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii tocilizumabului. Majoritatea pacienților din analiza farmacocineticii populației în studiile clinice pentru PR și ACG au avut funcție renală normală sau o insuficiență renală ușoară. Insuficiența renală ușoară (clearance-ul creatininei estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault) nu influențează farmacocinetica tocilizumabului.

Aproximativ o treime dintre pacienții înrolați în studiul pentru ACG au avut insuficiență renală moderată la momentul inițial (clearance-ul estimat al creatininei de 30-59 ml/minut). Nu a fost observat niciun impact asupra expunerii la tocilizumab la acești pacienți.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică

Nu au fost efectuate studii oficiale privind efectul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii tocilizumabului.

Vârstă, sex și grup etnic

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

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

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 și toxicitatea asupra dezvoltării și a funcției reproductive.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea 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 embrionare-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 și 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 critică pentru dezvoltarea fetală sau pentru controlul imunologic al interfeței materno-fetale, nu poate fi exclusă o legătură între aceste observații și tocilizumab.

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

Profilul de siguranță non-clinic al tocilizumab la maimuța cynomolgus nu sugerează o diferență între calea de administrare subcutanată și cea intravenoasă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-arginină
L-histidină
L-acid lactic
Clorură de sodiu
Polisorbat 80 (E 433)
Acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

A se păstra stilourile injectoare (pen) preumplute în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Stilourile injectoare (pen) preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (de până la 30°C) pentru o perioadă unică de până la 14 zile. Stilourile injectoare (pen) trebuie protejate de lumină și trebuie eliminate dacă nu sunt folosite pe parcursul celor 14 zile, la temperatura camerei (de până la 30°C) sau până la data de expirare inițială, în funcție de care dintre acestea survine mai devreme.

Data scoaterii ambalajului din frigider trebuie înregistrată pe cutie. Stiloul injector (pen) trebuie eliminat dacă a fost lăsat în afara frigiderului mai mult de 14 zile. Nu utilizați surse externe de căldură, cum ar fi apa caldă, pentru a încălzi stiloul injector (pen) preumplut.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,9 ml soluție în seringă preumplută (din sticlă tip I) prevăzută cu un ac fix din oțel inoxidabil 27G ½ cu perete subțire, prevăzut cu capac de protecție pentru ac care nu conține latex, cu opritor pentru piston (cauciuc bromobutolic), conținând 162 mg Tyenne, asamblat într-un stilou injector (pen) preumplut.

Ambalaje cu 1, 4 și 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Tyenne este disponibil sub formă de stilou injector (pen) preumplut pentru utilizare unică. După ce stiloul injector (pen-ul) preumplut a fost scos din frigider, trebuie să se aștepte 45 de minute înainte de administrarea injecției, pentru ca aceasta să ajungă la temperatura camerei. Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat.

După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută imediat, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat imediat după îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stiloul injector (pen) preumplut nou.

Dacă, după apăsarea butonului de activare, tija portocalie a pistonului nu se mișcă, trebuie să aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

Nu utilizați dacă medicamentul este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă orice parte a stiloului injector (pen) preumplut pare deteriorată.

Instrucțiuni detaliate privind administrarea Tyenne în stiloul injector (pen) preumplut sunt prezentate în prospect.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU DATA ULTIMEI REÎNNOIRI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

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

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Argentina

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare 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 acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND 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 în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să asigure un pachet educațional de informare pentru pacient care să cuprindă indicațiile terapeutice de PR, AIJs, AIJp și ACG, care să se adreseze tuturor pacienților cărora li se preconizează administrarea Tyenne.

Pachetul educațional de informare pentru pacient trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Prospect (cu instrucțiuni de utilizare pentru formularea subcutanată) (de exemplu, link către website-ul EMA)
- Cardul pentru pacient
 - pentru a informa despre riscul apariției infecțiilor care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. În plus, pot reapărea unele infecții anterioare. Pacienții trebuie să solicite recomandări din partea profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care dezvoltă o infecție de orice tip (chiar și o răceală ușoară) la momentul administrării programate a tratamentului cu Tyenne.
 - pentru a informa despre riscul că, pacienții care utilizează Tyenne pot dezvolta complicații ale diverticulitei care pot deveni grave dacă nu sunt tratate. Pacienții trebuie să își informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome de durere abdominală sau colică, asociată cu o modificare a tranzitului intestinal, sau dacă observă sânge în scaun. Pacientul trebuie să informeze profesionistul din domeniul sănătății dacă are sau a avut ulcerații intestinale sau diverticulită (inflamație la nivelul unor segmente ale intestinului gros).
 - pentru a informa despre riscul că, pacienții care utilizează Tyenne pot dezvolta cazuri de leziuni hepatice grave induse medicamentos. Funcția hepatică a pacienților trebuie monitorizată pentru modificări ale valorilor enzimelor hepatice prin teste ale funcției hepatice efectuate pe durata tratamentului cu Tyenne. Pacienții trebuie să-și informeze imediat medicul dacă prezintă semne și simptome ale toxicității hepatice, incluzând oboseală, confuzie, durere abdominală, durere sau umflături în partea superioară dreaptă a abdomenului și icter (îngălbenire a pielii și ochilor, iar urina este de culoare maro închis).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE FLACON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyenne 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 flacon conține tocilizumab 80 mg.
1 flacon conține tocilizumab 200 mg.
1 flacon conține tocilizumab 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, E 433, E 507 și/sau E 524 și apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

80 mg/4 ml
1 flacon a 4 ml
4 flacoane a 4 ml

200 mg/10 ml
1 flacon a 10 ml
4 flacoane a 10 ml

400 mg/20 ml
1 flacon a 20 ml
4 flacoane a 20 ml

5. MODUL ȘI CALEA 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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA 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**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

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

Justificare acceptată pentru neinclusiunea 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

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Tyenne 20 mg/ml concentrat steril
tocilizumab
i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 seringă preumplută conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, E 433, E 507 și/sau E 524, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută

1 seringă preumplută

4 seringi preumplute

12 seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

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.

Seringile preumplute pot fi păstrate pentru o perioadă unică de până la 14 zile la temperaturi de cel
mult 30°C.

A se păstra seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.
Data scoaterii din frigider: / /

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

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tyenne 162 mg seringă

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Tyenne 162 mg injecție
tocilizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

162 mg

6. ALTE INFORMAȚII

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
tocilizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

1 stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, E 433, E 507 și/sau E 524, apă
pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1 stilou injector (pen) preumplut

4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată

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.

Stilourile injectoare (pen) preumplute pot fi păstrate pentru o perioadă unică până la 14 zile la temperaturi de cel mult 30°C.

A se păstra stilurile injectoare (pen) preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Data scoaterii din frigider: / /

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

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Tyenne 162 mg pen

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE
MICI
ETICHETĂ STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE
ADMINISTRARE**

Tyenne 162 mg injecție
tocilizumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie :

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

162 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tyenne 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 nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Alături de acest prospect vi se va da un **Card pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tyenne.

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Tyenne și pentru ce se utilizează

Tyenne 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 din corpul dumneavoastră. Tyenne ajută la reducerea unor simptome, cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și, de asemenea, vă poate îmbunătăți performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tyenne încetinește distrugerea cartilajelor și a oaselor la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

- **Tyenne este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți** cu poliartrită reumatoidă (PR) **activă**, moderată până la severă, o boală autoimună, dacă tratamentele anterioare nu au funcționat suficient de bine. Tyenne este administrat, de obicei, în asociere cu metotrexat. Cu toate acestea, Tyenne poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.
- Tyenne poate fi utilizat, de asemenea, pentru tratamentul pacienților cu poliartrită reumatoidă progresivă, activă și severă, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.
- **Tyenne este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJs.** Tyenne 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 trecătoare pe piele. Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJs și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **Tyenne este utilizat pentru tratamentul copiilor cu AIJp.** Tyenne 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. Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele AIJp și poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.
- **Tyenne este utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor** cu vârsta de 2 ani și peste, cu **sindrom de eliberare de citokine** (SEC) sever sau care pune în pericol viața, o reacție adversă care apare la pacienții tratați cu terapii pe bază de limfocite T cu receptor chimeric pentru antigen (CAR) utilizate pentru tratarea anumitor tipuri de cancer.
- **Tyenne 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 Tyenne

Nu trebuie să vi se administreze Tyenne

- dacă sunteți **alergic** la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6)
 - dacă aveți o infecție activă, severă (cu excepția COVID-19).
- Dacă vreuna 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 Tyenne, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

- Dacă suferiți o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflarea buzelor sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea perfuziei, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tyenne 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 Tyenne, 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 include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli ale ficatului**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tyenne, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.

- **Dacă un pacient** (adult sau copil) **a făcut recent** sau dacă intenționează să facă un **vaccin**, spuneți medicului dumneavoastră. Toți pacienții, în special copiii, trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tyenne, cu excepția cazului când este necesară inițierea tratamentului de urgență. Anumite tipuri de vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tyenne.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tyenne.
- 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 Tyenne.
- Dacă prezentați **tulburări a funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizat de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

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

Copii și adolescenți

Tyenne nu este recomandat pentru administrare la copii cu vârsta sub 2 ani.

Dacă un copil are antecedent de **sindrom de activare a macrofagelor** (activarea și proliferarea necontrolată a celulelor specifice ale sângelui), spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va trebui să decidă dacă i se mai poate administra Tyenne.

Tyenne împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent (sau copilul dumneavoastră, în cazul în care el este pacientul), orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală. Tyenne 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 nivelurilor 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 agenți pentru subțierea sângelui
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății.

Pentru informații referitoare la vaccinuri, vedeți secțiunea de atenționări de mai sus.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tyenne nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

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

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 și nu folosiți utilaje.

Tyenne conține sodiu

După diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9 %, acest medicament conține 221,6 mg de sodiu pentru o doză maximă de 800 mg, echivalând cu 11,1 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Tyenne conține polisorbate 80 (E 433)

Acest medicament conține polisorbate 80, 0,8 mg în fiecare flacon a 80 mg/4 ml, polisorbate 80, 2 mg în fiecare flacon de 200 mg/10 ml și polisorbate 80, 4 mg în fiecare flacon a 400 mg/20 ml, ceea ce este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți alergii cunoscute.

3. Cum se administrează Tyenne

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

Tyenne 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 Tyenne 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 Tyenne la intervale de câte 4 săptămâni, prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Copii cu AIJs (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de Tyenne 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 Tyenne la intervale de câte 2 săptămâni, prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Copii cu AIJp (cu vârsta de 2 ani și peste)

Doza uzuală de Tyenne 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 Tyenne la intervale de câte 4 săptămâni, prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă), în decurs de o oră.

Pacienți cu SEC

Doza uzuală de Tyenne este de **8 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care greutatea corporală este de 30 kg sau mai mult.**

Doza este de **12 mg pentru fiecare kg de greutate corporală, în cazul în care greutatea corporală este mai mică de 30 kg.**

Tyenne poate fi administrat separat sau împreună cu corticosteroizi.

Pacienți cu COVID-19

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

Dacă vi se administrează mai mult Tyenne decât trebuie

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

Dacă omiteți o doză de Tyenne

Întrucât Tyenne vă este administrat de un medic sau o asistentă medicală, 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 Tyenne

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Tyenne poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse pot apărea cel puțin până la 3 luni după ultima dumneavoastră doză de Tyenne.

Posibile reacții adverse grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat** dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

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 trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

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 1000 persoane

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

Lista altor posibile reacții adverse

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**:

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea 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
- niveluri crescute ale grăsimilor în sânge (colesterol)

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 pacienți

- 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
- ulceratii în gură, durere de stomac
- reținere de lichide (edeme) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, scurtare a respirației
- număr scăzut de globule 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:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de 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:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- sindrom Stevens-Johnson (erupție trecătoare pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamare a pielii severe)
- reacții alergice letale (anafilaxie)
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

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

Copii 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 globule albe ale sângelui și valori crescute ale enzimelor hepatice.

Copii 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 globule albe ale sângelui.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Tyenne

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Păstrați flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tyenne

- 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 L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, polisorbit 80 (E 433), acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524), apă pentru preparate injectabile.
Referitor la conținutul de sodiu și polisorbit 80, a se vedea pct. 2 “Tyenne conține sodiu” și “Tyenne conține polisorbit 80 (E 433)” de mai sus.

Cum arată Tyenne și conținutul ambalajului

Tyenne este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Concentratul este un lichid limpede și incolor până la galben pal.

Tyenne este disponibil în flacoane conținând 4 ml, 10 ml și 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare cutie conține 1 sau 4 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
Graz
Austria

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

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

Pacienții adulți cu PR, COVID-19 și SEC (≥ 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat de Tyenne necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tyenne (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, AIJp și SEC 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat de Tyenne necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tyenne (**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 și SEC 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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat de Tyenne necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tyenne (**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 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %) egal cu volumul de concentrat de Tyenne necesar pentru doza pacientului. Cantitatea necesară de concentrat de Tyenne (**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.

Atunci când este diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) sau 4,5 mg/ml (0,45 %), Tyenne este compatibil cu pungi și flacoane pentru perfuzie din polipropilenă, polietilenă și clorură de polivinil, precum și cu flacoane pentru perfuzie din sticlă.

Tyenne este destinat unei singure administrări.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută 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 utiliza 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, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului 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 pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tyenne.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tyenne și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tyenne
3. Cum să utilizați Tyenne
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tyenne
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tyenne și pentru ce se utilizează

Tyenne conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), 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. Tyenne 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.
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) progresivă, activă și severă**, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Tyenne ajută la reducerea unor simptome de PR cum ar fi durerea și inflamarea articulațiilor dumneavoastră și de asemenea, vă poate îmbunătăți performanțele în realizarea sarcinilor dumneavoastră zilnice. S-a demonstrat că Tyenne încetinește distrugerea cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

Tyenne este administrat, de obicei, în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Tyenne poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG),** provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

Tyenne poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Tyenne la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp ACG.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 1 an și peste, cu artrită idiopatică juvenilă sistemică (AIJs)** activă, o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații, precum și febră și erupție trecătoare pe piele.

Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă.** Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tyenne

Nu trebuie să utilizați Tyenne

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți/este alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați Tyenne.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți tratamentul cu Tyenne, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**
- Dacă manifestați orice simptome caracteristice unei reacții alergice după administrarea de Tyenne, nu vă administrați doza următoare decât dacă v-ați informat medicul despre aceasta ȘI medicul dumneavoastră v-a spus să vă administrați următoarea doză.

- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tyenne 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 Tyenne, 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, spuneți imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli ale ficatului**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tyenne, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă un pacient a fost recent vaccinat** sau dacă este planificat să facă un vaccin, spuneți medicului dumneavoastră. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tyenne. Anumite tipuri de vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tyenne.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tyenne.
- 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 Tyenne.
- Dacă prezentați **tulburări ale funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizați de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tyenne, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tyenne în seringă preumplută nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 1 an. Tyenne nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs (artrită idiopatică juvenilă sistemică), având greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de **sindrom de activare a macrofagelor** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se mai poate administra Tyenne.

Tyenne împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Tyenne 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 nivelurilor 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 agenți pentru subțierea sângelui
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu, temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății

Pentru informații referitoare la vaccinuri, vedeți secțiunea de atenționări de mai sus.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tyenne nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile aflate în perioada 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 Tyenne și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă Tyenne trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Tyenne conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare seringă a 162 mg/0,9 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Tyenne conține polisorbit 80 (E 433)

Acest medicament conține 0,18 mg de polisorbit 80 în fiecare seringă a 162 mg/0,9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,2 mg/ml. Polisorbitii pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți/are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tyenne

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Adulți cu PR sau ACG

Doza recomandată pentru adulți cu PR (poliartrită reumatoidă) și ACG (arterită cu celule gigante) este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJs (vârsta de 1 an și peste)

Doza obișnuită de Tyenne depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți cu AIJp (vârsta de 2 ani și peste)

Doza obișnuită de Tyenne depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 3 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul din 1 seringă preumplută), administrată o dată la 2 săptămâni.

Tyenne se administrează sub formă de injecție sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Tyenne. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur Tyenne. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. În cazul pacienților care nu își pot administra singuri injecția, precum copiii, părinții și persoanele care îi îngrijesc pe copii vor fi instruiți cu privire la modul de injectare Tyenne.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți/are vreo întrebare legată de modul în care să vă/i administrați injecția. Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Tyenne decât trebuie

Întrucât Tyenne se administrează cu ajutorul unei seringi preumplute, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un copil sau adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tyenne exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze.

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în următoarea zi programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă omiteți doza cu administrare săptămânală sau doza cu administrare la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de Tyenne, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă un copil sau un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tyenne exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze.

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de Tyenne, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați Tyenne

Nu trebuie să opriți utilizarea de Tyenne fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Posibile reacții adverse grave

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

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 trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, umflare a buzelor, limbii sau a feței

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 1000 persoane

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

Lista altor posibile reacții adverse

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**:

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea 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
- niveluri crescute ale grăsimilor în sânge (*colesterol*)
- reacții la locul de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), însoțite uneori de 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
- ulcerații în gură, durere de stomac
- reținere de lichide (edem) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, scurtare a respirației
- 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:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de 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
- scădere a activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- sindrom Stevens-Johnson (erupție trecătoare pe piele care poate determina apariția de vezicule și descuamarea a pielii severe)
- reacții alergice letale (anafilaxie)
- inflamarea ficatului (hepatită), icter

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

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

Alte reacții adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copii și adolescenți: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Tyenne

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

A se păstra seringile preumplute în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

Seringile preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (de până la 30°C), pentru o perioadă unică de până la 14 zile. Seringile preumplute trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu sunt folosite în decursul celor 14 zile la temperatura camerei (de până la 30°C) sau până la data de expirare inițială, în funcție de care dintre acestea survine mai devreme.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a seringii preumplute pare deteriorată.

Seringa nu trebuie agitată. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută imediat, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă seringă preumplută nu este utilizată imediat după îndepărtarea capacului, trebuie să o aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

Dacă nu puteți apăsa pistonul după ce ați introdus acul în piele, trebuie să aruncați seringă preumplută într-un container rezistent la perforare și să utilizați o seringă preumplută nouă.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tyenne

Substanța activă este tocilizumab.

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

Celelalte componente sunt L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, polisorbata 80 (E 433), acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524), apă pentru preparate injectabile. Referitor la conținutul de sodiu și polisorbata 80, a se vedea pct. 2 “Tyenne conține sodiu” și “Tyenne conține polisorbata 80 (E 433)” de mai sus.

Cum arată Tyenne și conținutul ambalajului

Tyenne este o soluție injectabilă. Soluția este limpede și incoloră până la galben pal.

Tyenne este disponibil sub formă de seringă preumplută a 0,9 ml conținând tocilizumab 162 mg soluție injectabilă. Fiecare ambalaj conține 1, 4 sau 12 seringi preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

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/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Citiți aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de a utiliza Tyenne seringă preumplută și de fiecare dată atunci când vi se reînnoiește rețeta.

Informații importante

- Citiți prospectul care vine împreună cu Tyenne seringă preumplută pentru informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de utilizare.
- Asigurați-vă că doctorul dumneavoastră vă arată dumneavoastră sau îngrijitorului dumneavoastră cum să utilizați corect Tyenne seringă preumplută înainte de prima utilizare.

- Persoanele nevăzătoare sau care au probleme cu vederea nu trebuie să utilizeze Tyenne seringă preumplută fără ajutorul unei persoane instruite în vederea utilizării Tyenne seringă preumplută.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice întrebare sau îngrijorare.

Păstrarea Tyenne seringă preumplută

- Păstrați seringă preumplută în cutia sa originală într-un frigider, la temperaturi între 2 °C și 8 °C.
- Țineți seringă preumplută în cutia originală pentru a o proteja de lumină.
- Nu lăsați acest medicament la îndemâna și vederea copiilor.

Nu congelați Tyenne.

Nu utilizați Tyenne seringă preumplută care a fost congelată sau lăsată în lumina directă a soarelui, deoarece ar putea duce la îmbolnăvire.

Utilizarea Tyenne seringă preumplută

- Întotdeauna injectați Tyenne folosind tehnica pe care ați învățat-o de la medicul dumneavoastră.
- Tyenne seringă preumplută este destinată numai administrării unei singure doze (o singură utilizare).

Nu împărțiți Tyenne seringă preumplută cu altă persoană. Puteți transmite o infecție altei persoane sau puteți lua o infecție de la aceasta.

- Tyenne seringă preumplută are un capac transparent de protecție a acului care acoperă acul după finalizarea injectării.

Nu utilizați seringă pre-umplută dacă cutia este deschisă sau deteriorată.

Nu utilizați seringă pre-umplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură. Seringă pre-umplută poate fi spartă, chiar dacă nu puteți observa fisura.

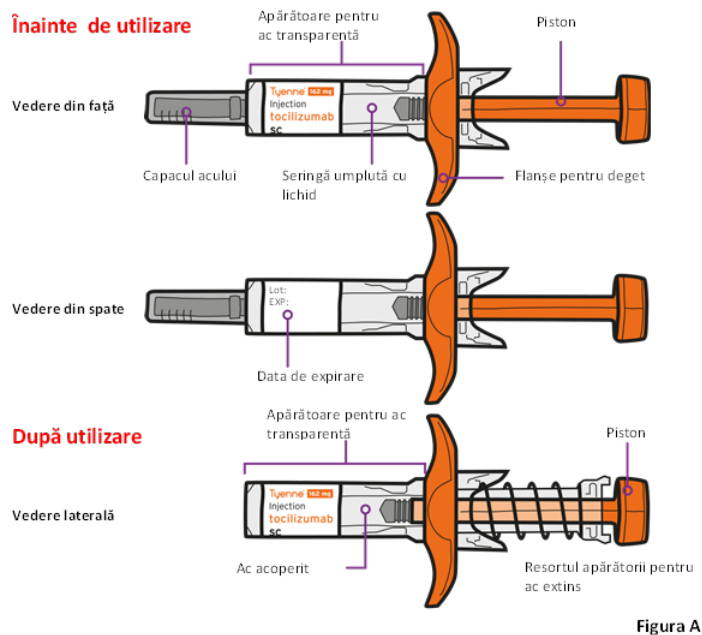
Nu îndepărtați capacul acului de pe seringă preumplută până nu sunteți pregătit să injectați.

Nu încercați să reutilizați seringă pre-umplută, deoarece acest lucru ar putea duce la o infecție.

Călătorind cu Tyenne seringă preumplută

- Dacă este necesar, de exemplu în timpul călătoriei, Tyenne seringă preumplută poate fi păstrată la temperatura camerei (de până la 30°C) pentru o perioadă totală de până la 14 zile, fără a depăși data de expirare inițială (EXP). Notați data relevantă pe cutie.
- Aruncați (eliminați) Tyenne care a fost păstrat la temperatura camerei (de până la 30°C) și nu a fost utilizat în decurs de 14 zile.
- Atunci când călătoriți cu avionul, întrebați întotdeauna compania aeriană și medicul dumneavoastră cu privire la transportul de medicamente injectabile. Purtați întotdeauna Tyenne în bagajul de mână, deoarece zona pentru bagaje a aeronavei poate fi foarte rece și Tyenne poate îngheța.

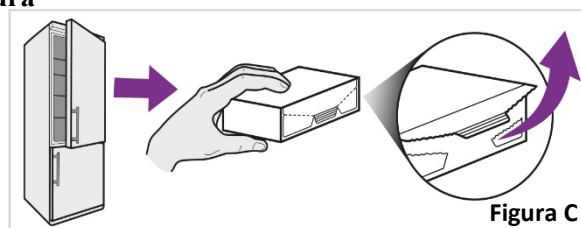
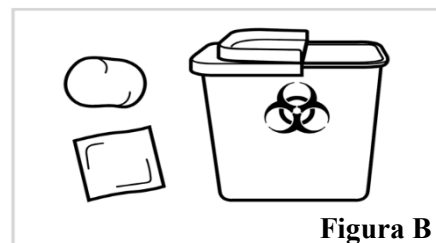
Seringa dumneavoastră preumplută Tyenne



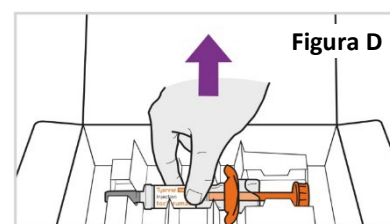
Nu încercați să activați apărătoarea transparentă a acului înainte de injectare.

PASUL 1 Pregătiți-vă pentru injectia dumneavoastră

- 1.1 Pregătiți o suprafață curată, plană, cum ar fi o masă sau un blat, amplasată într-o zonă bine iluminată.
- 1.2 Materiale necesare (**Figura B**):
 - 1 tampon cu alcool pentru a curăța locul înainte de injecție
 - 1 tampon de vată sau o compresă pentru a folosi după injecție
 - 1 recipient pentru eliminarea în siguranță a capacului acului și a seringii utilizate (vezi **Pasul 7 “Aruncați seringă”**)
- 1.3 Scoateți cutia cu Tyenne din frigider și deschideți-o (**Figura C**).



- 1.4 Scoateți o singură seringă preumplută Tyenne din cutie:
 - Așezați două degete de o parte și de alta, în zona mediană a protecției transparente a acului.
 - Trageți seringă preumplută drept în sus, scoțând-o din tăviță. (**Figura D**)



Nu ridicați seringă preumplută apucând de piston sau de capacul acului. Acest lucru poate deteriora seringă preumplută sau poate activa protecția transparentă a acului.

- 1.5 Puneți la loc în frigider cutia cu orice seringi preumplute rămase.
- 1.6 Lăsați seringă preumplută la temperatura camerei pentru cel puțin 30 de minute înainte de utilizare, pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei (**Figura E**). Injectarea medicamentului rece poate face ca injecția dumneavoastră să fie inconfortabilă și poate fi dificil să împingeți pistonul.

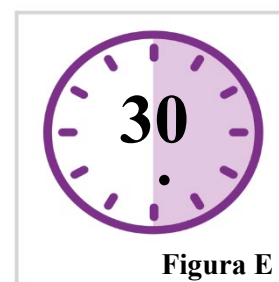


Figura E

Nu accelerați procesul de încălzire în niciun alt mod, cum ar fi la microunde, prin plasarea seringii în apă fierbinte sau prin expunere directă la soare.

Nu îndepărtați capacul acului cât timp lăsați Tyenne seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei.

- 1.7 Pregătiți și verificați în înregistrările dumneavoastră locurile de injectare anterioare. Acest lucru vă va ajuta să alegeți locul de injectare potrivit pentru această injecție. (vezi **Pasul 8 “Înregistrați injecția dumneavoastră”**).

PASUL 2: Spălați-vă pe mâini

- 2.1 Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun și uscați-le cu un prosop curat. (**Figura F**).



Figura F

PASUL 3: Verificați seringă

Verificați seringă pentru a vă asigura că:

- Seringă preumplută, apărătoarea transparentă a acului și capacul acului nu sunt fisurate sau deteriorate (**Figura G**).
- Capacul acului este bine fixat (**Figura H**).
- Resortul acului nu este extins (**Figura I**)

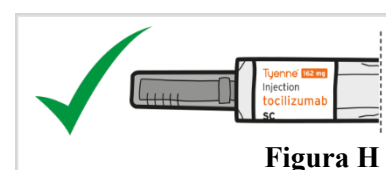


Figura H

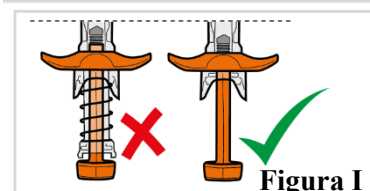


Figura I

Nu utilizați seringă dacă prezintă vreun semn de deteriorare. Dacă aceasta este deteriorată, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului și aruncați seringă în recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite. (vezi **Pasul 7 “Aruncați seringă dumneavoastră”**).

- 3.2 Verificați lichidul prin fereastra transparentă a seringii pentru a vă asigura că:
- Lichidul este limpede și incolor până la galben pal și lipsit de particule și flocoane (**Figura J**).

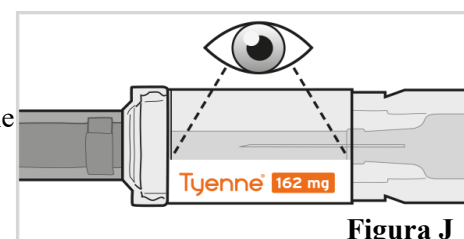


Figura J

Nu utilizați seringă preumplută dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare, conține particule sau flocoane, sau vreun semn de deteriorare. Dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare, conține particule sau flocoane, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului și aruncați seringă în recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite. (vezi **Step 7 “Aruncați seringă dumneavoastră”**).

3.3 Verificați eticheta seringii preumplute pentru a vă asigura că:

- Denumirea înscrisă pe seringă preumplută este Tyenne (**Figura K**).
- Data de expirare (EXP:) înscrisă pe seringă preumplută nu a fost depășită (**Figura K**).

Nu utilizați seringă preumplută dacă:

- Denumirea înscrisă pe seringă preumplută nu este Tyenne.
- Data de expirare înscrisă pe seringă preumplută a fost depășită.

Dacă numele de pe etichetă nu este Tyenne sau dacă data de expirare a fost depășită adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului și aruncați seringă în recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite. (vezi **Step 7 “Aruncați seringă dumneavoastră”**).

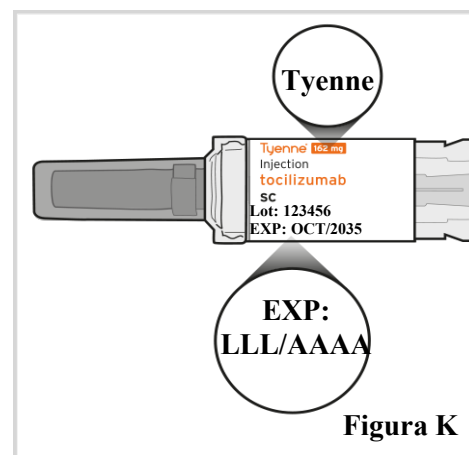


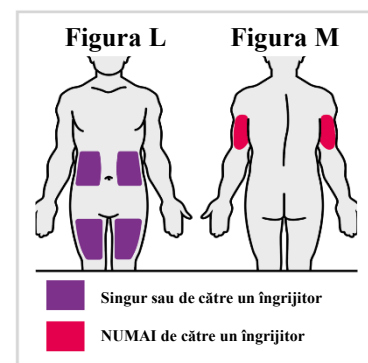
Figura K

PASUL 4: Alegeți locul de injectare

4.1 Alegeți un loc de injectare (**Figura L**):

- Partea anterioară a coapselor sau
- Zona stomacului (partea inferioară a abdomenului), cu excepția a 5 cm în jurul ombilicului (buricului).
- Dacă injectați altă persoană, puteți folosi partea posterioară a brațului. (**Figura M**).

Nu încercați să folosiți partea superioară a brațului de unul singur. Injectați numai în locurile arătate.



4.2 Alegeți un alt loc de injectare (la o distanță de cel puțin 3 cm față de locul de injectare anterior) de fiecare injecție nouă, pentru a reduce înroșirea, iritarea sau alte probleme la nivelul pielii.

Nu injectați într-o zonă care este dureroasă (sensibilă), învinețită, înroșită, tare, cu cicatrici sau unde aveți vergeturi, alunițe sau tatuaje.

Dacă aveți psoriazis, **nu** administrați injecția în nicio zonă lezată sau cu plăci roșii, îngroșate, ridicate sau solzoase.

PASUL 5: Curățați locul de injectare

- 5.1 Ștergeți pielea la locul injectării, printr-o mișcare circulară, cu un tampon cu alcool, pentru a o curăța (**Figura N**). Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare.

Nu suflați sau atingeți locul de injectare după ce l-ați curățat.

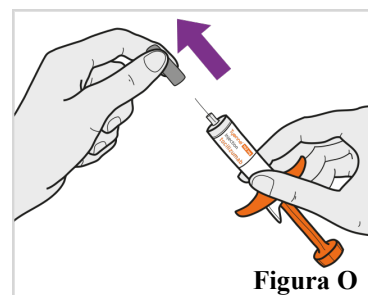


PASUL 6: Administrați-vă injecția

- 6.1 Scoateți capacul acului

- Țineți seringă preumplută de apă de gură transparentă a acului într-o mână.
- Folosiți cealaltă mână pentru a scoate capacul acului, trăgând de capac direct în sus (**Figura O**).

Nu țineți de piston atunci când scoateți capacul.



Dacă nu puteți scoate capacul acului, cereți ajutorul unui îngrijitor sau adresați-vă medicului dumneavoastră.

- Aruncați capacul acului în recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

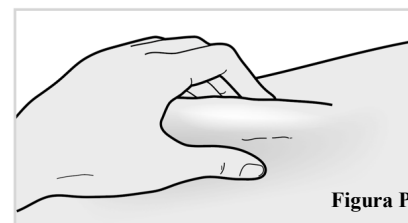
Este posibil să observați picături de lichid în vârful acului. Acest lucru este normal și nu va afecta doza dumneavoastră.

Nu atingeți acul sau să îl lăsați să atingă vreo suprafață după scoaterea capacului, deoarece aceasta ar putea duce la o înțepătură cu acul accidentală.

Este posibil să existe o mică bulă de aer în seringă preumplută Tyenne. Nu este necesar să o eliminați.

- 6.2 Apucați pielea

- Cu mâna dumneavoastră liberă, apucați ușor pielea din jurul locului unde plănuți să injectați (fără să strângeți sau să atingeți zona curățată) și țineți ferm pentru a evita injectarea în mușchi (**Figura P**). Injectarea în mușchi ar putea face ca injecția să nu fie confortabilă.

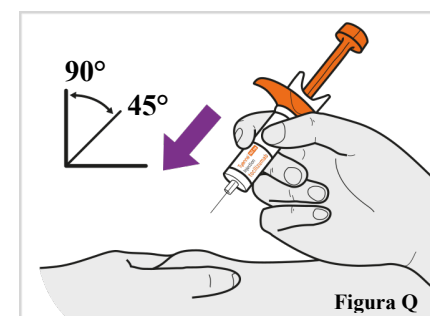


- 6.3 Introduceți acul

Țineți seringă preumplută ca pe un creion.

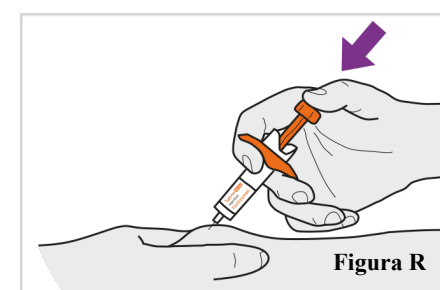
- Cu o mișcare rapidă, scurtă introduceți complet acul în pielea apucată, sub un unghi cuprins între 45° și 90° (**Figura Q**). Administrați injecția la unghiul indicat de medicul dumneavoastră.

Este important să folosiți unghiul potrivit pentru a vă asigura că medicamentul este administrat sub piele (în țesut gras), altfel injecția ar putea fi dureroasă, iar medicamentul s-ar putea să nu funcționeze.



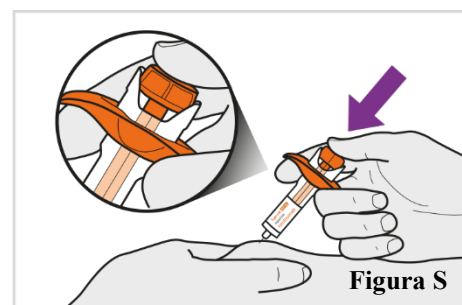
- 6.4 Injectați

- Folosiți degetul mare pentru a apăsa ușor pistonul până la capăt (**Figura R**).



- Continuați să apăsați pistonul până când nu mai poate fi apăsat, pentru a administra doza întreagă (**Figura S**).

Nu scoateți acul din piele în momentul în care pistonul ajunge la capăt.

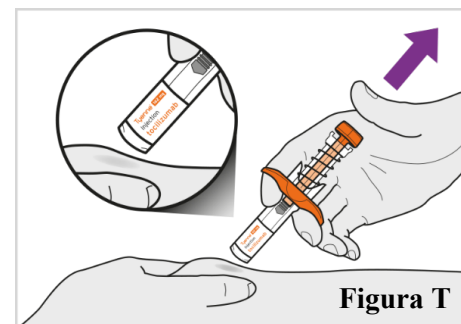


6.5 Finalizarea injecției

- Țineți ferm seringă fără a o mișca la același unghi ca la inserție.
- Ridicați ușor degetul mare de pe piston. Pistonul se va ridica. Sistemul de siguranță va scoate acul din piele și va acoperi acul (**Figura T**).
- Dați drumul pielii apucate.

Important: Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă:

- Apărătoarea transparentă a acului nu acoperă acul după injectare.
Injectând o cantitate incorectă de medicament, poate afecta tratamentul dumneavoastră.



Nu refolosiți seringă, chiar dacă nu a fost injectat tot medicamentul.

Nu încercați să puneți la loc capacul acului, întrucât vă puteți răni prin înțepare cu acul.

6.6 După injecție

Dacă apare sânge sau lichid la locul de injectare, apăsați ușor pe piele, folosind un tampon de vată sau o compresă (**Figura U**). Puteți folosi un bandaj adeziv, dacă este cazul.

Nu frecați locul de injectare.



PASUL 7: Aruncați seringă preumplută utilizată

7.1 Aruncați seringă utilizată într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (**Figura V**).

Dacă nu aveți un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi un recipient de colectare a deșeurilor menajere, dacă acesta este:

- Confectionat dintr-un plastic rezistent;
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la înțepături; care nu poate fi penetrat de obiectele ascuțite,
- Vertical și stabil în timpul utilizării,
- Rezistent la scurgeri și
- Etichetat adecvat pentru a semnaliza depozitarea deșeurilor periculoase în interiorul recipientului.

Atunci când recipientul dumneavoastră pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați reglementările locale pentru eliminarea recipientului de colectare a obiectelor ascuțite. **Nu aruncați (eliminați) seringile folosite în gunoiul dumneavoastră menajer.**

Nu aruncați recipientul dumneavoastră folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite în gunoiul dumneavoastră menajer, cu excepția situației în care este permis de ghidurile dumneavoastră locale.

Nu reciclați recipientul dumneavoastră folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Nu lăsați Tyenne seringă preumplută și recipientul folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vederea și îndemâna copiilor.

PASUL 8: Înregistrați injecția dumneavoastră

8.1 Pentru a vă ajuta să vă amintiți când și unde să vă administrați următoarea injecție, scrieți data, ora și locul de injectare exact de pe corp unde v-ați administrat injecția (**Figura W**).

Poate fi de folos să scrieți orice fel de întrebări sau îngrijorări, pentru a le putea adresa medicului dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări sau îngrijorări referitoare la Tyenne seringă preumplută, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră familiarizat cu Tyenne.

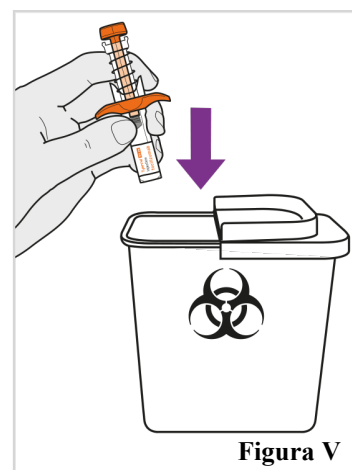
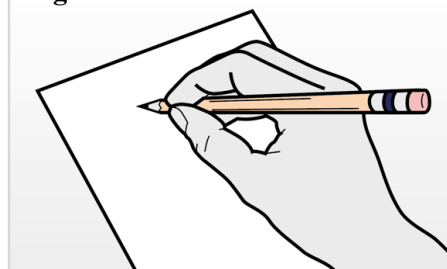


Figura W



Prospect: Informații pentru utilizator

Tyenne 162 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut 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 utiliza 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, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului 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 pentru pacient**, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le cunoașteți, înainte și în timpul tratamentului cu Tyenne.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tyenne și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tyenne
3. Cum să utilizați Tyenne
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tyenne
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tyenne și pentru ce se utilizează

Tyenne conține substanța activă tocilizumab, care este o proteină obținută din celule imune specifice (anticorp monoclonal), 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. Tyenne 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.
- **pacienților adulți cu poliartrită reumatoidă (PR) progresivă, activă și severă**, care nu au fost tratați anterior cu metotrexat.

Tyenne 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 Tyenne încetinește distrugerea cartilajelor și a oaselor de la nivelul articulațiilor cauzată de boală și vă îmbunătățește capacitatea de desfășurare a activităților zilnice obișnuite.

Tyenne este administrat de obicei în asociere cu alt medicament pentru PR numit metotrexat. Cu toate acestea, Tyenne poate fi administrat singur, dacă medicul dumneavoastră constată că tratamentul cu metotrexat nu este indicat.

- **pacienților adulți cu o afecțiune a arterelor numită arterită cu celule gigante (ACG)**, provocată de inflamația celor mai mari artere din corp, în special a celor care furnizează sânge la nivelul capului și gâtului. Simptomele includ dureri de cap, oboseală și dureri la nivelul maxilarului. Consecințele pot include accidente vasculare cerebrale și orbire.

Tyenne poate reduce durerea și tumefacția la nivelul arterelor și venelor de la nivelul capului, gâtului și brațelor dumneavoastră.

ACG este adesea tratată cu medicamente numite steroizi. Aceștia sunt, de obicei, eficace, dar pot provoca reacții adverse dacă sunt utilizați în doze mari pentru o perioadă lungă de timp. Reducerea dozei de steroizi poate duce, de asemenea, la o acutizare a ACG. Asocierea Tyenne la tratament înseamnă că steroizii pot fi utilizați pentru o perioadă mai scurtă de timp, controlând în același timp boala.

- **copii și adolescenți, cu vârsta de 12 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 trecătoare pe piele.

Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJs. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

- **copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp) activă**. Aceasta este o boală inflamatorie care cauzează durere și inflamație în una sau mai multe articulații.

Tyenne este utilizat pentru a îmbunătăți simptomele de AIJp. Poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tyenne

Nu trebuie să utilizați Tyenne

- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți sunteți alergic la tocilizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă dumneavoastră sau un copil pe care îl îngrijiți aveți o infecție activă, severă.

Dacă vreuna dintre aceste situații se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă unui medic. Nu utilizați Tyenne.

Atenționări și precauții

Înainte să începeți tratamentul cu Tyenne, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă manifestați o **reacție alergică** cum ar fi apăsare în zona pieptului, respirație șuierătoare, amețeli severe sau senzație de leșin, umflare a buzelor, limbii, feței sau mâncărimi ale pielii, urticarie sau erupție trecătoare pe piele, în timpul sau după administrarea injecției, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**.
- Dacă manifestați orice simptome caracteristice unei reacții alergice după administrarea de Tyenne, nu vă administrați doza următoare decât dacă v-ați informat medicul despre aceasta și medicul dumneavoastră v-a spus să vă administrați următoarea doză.

- Dacă aveți o **infecție** de orice fel, de scurtă sau lungă durată, sau faceți adesea infecții. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă nu vă simțiți bine. Tyenne 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 Tyenne, 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, spuneți imediat acest lucru medicului dumneavoastră.
- Dacă ați avut **ulcer intestinal** sau **diverticulită**, spuneți medicului dumneavoastră. Simptomele ar include dureri abdominale și modificări inexplicabile ale tranzitului intestinal, asociate cu febră.
- Dacă aveți **boli ale ficatului**, spuneți medicului dumneavoastră. Înainte de a începe tratamentul cu Tyenne, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a evalua funcția ficatului.
- **Dacă vreun pacient a fost recent vaccinat** sau dacă este planificat să facă un vaccin, spuneți medicului dumneavoastră. Toți pacienții trebuie să fie la zi cu programul de vaccinare înainte de începerea tratamentului cu Tyenne. Anumite tipuri de vaccinuri nu pot fi administrate în timpul tratamentului cu Tyenne.
- Dacă aveți **cancer**, spuneți medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă mai puteți utiliza Tyenne.
- 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 Tyenne.
- Dacă prezentați **tulburări ale funcției rinichilor**, moderate până la severe, veți fi monitorizați de medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți **dureri de cap persistente**.

Înainte de a începe tratamentul cu Tyenne, medicul dumneavoastră vă va efectua un test de sânge pentru a determina dacă aveți un număr scăzut de celule albe ale sângelui, un număr scăzut de trombocite sau valori crescute ale enzimelor ficatului.

Copii și adolescenți

Tyenne stilou injector (pen) preumplut nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani. Tyenne nu trebuie să fie administrat copiilor cu AIJs (**artrită idiopatică juvenilă sistemică**) cu greutatea mai mică de 10 kg.

Dacă un copil are antecedente de **sindrom de activare a macrofagelor** (activare și proliferare necontrolată a unor celule specifice din sânge), spuneți-i medicului despre acest lucru. Medicul va trebui să decidă dacă copilului i se mai poate administra, cu toate acestea, Tyenne.

Tyenne împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente. Tyenne 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 nivelurilor 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 agenți pentru subțierea sângelui
- fenitoină, administrată pentru tratarea convulsiilor
- ciclosporină, utilizată pentru supresia sistemului imunitar, în timpul transplantului de organe
- benzodiazepine (de exemplu temazepam), utilizate pentru tratamentul anxietății

Pentru informații referitoare la vaccinuri, vedeți secțiunea de atenționări de mai sus.

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

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Tyenne nu trebuie administrat în timpul sarcinii, în afară de cazul în care este absolut necesar. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, dacă este posibil să fiți gravidă sau dacă intenționați să rămâneți gravidă.

Femeile aflate în perioada 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 Tyenne și discutați cu medicul dumneavoastră. Așteptați o perioadă de cel puțin 3 luni de la ultima administrare a tratamentului cu Tyenne, înainte de a începe alăptarea. Nu se cunoaște dacă Tyenne trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Tyenne conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare stilou injector (pen) a 162 mg/0,9 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

Tyenne conține polisorbate 80 (E 433)

Acest medicament conține 0,18 mg de polisorbate 80 în fiecare stilou injector (pen) a 162 mg/0,9 ml, ceea ce este echivalentul a 0,2 mg/ml. Polisorbații pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți/copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Tyenne

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Tratamentul va fi prescris și inițiat de către profesioniști din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul PR, AIJs, AIJp sau ACG.

Adulți cu PR și ACG

Doza recomandată pentru adulți cu PR (poliartrită reumatoidă) sau ACG (arterită cu celule gigante) este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Adolescenți cu AIJs (vârsta de 12 ani și peste)

Doza uzuală de Tyenne depinde de greutatea corporală a pacientului.

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată pe săptămână.

Adolescenți cu AIJp (vârsta de 12 ani și peste)**Doza uzuală de Tyenne depinde de greutatea corporală a pacientului.**

- Dacă pacientul are o greutate corporală **mai mică de 30 kg**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 3 săptămâni.
- Dacă pacientul are o greutate corporală de **30 kg sau peste**: doza este de 162 mg (conținutul unui stilou injector (pen) preumplut), administrată o dată la 2 săptămâni.

Tyenne se administrează sub formă de injecție sub piele (*subcutanat*). La început, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate injecta Tyenne. Cu toate acestea, medicul dumneavoastră poate decide dacă puteți să vă injectați singur Tyenne. În acest caz, veți fi instruit asupra modului în care trebuie făcută injecția. Părinții și persoanele care îi îngrijesc pe pacienți vor fi instruiți cu privire la modul de injectare Tyenne pentru pacienții care nu se pot injecta singuri.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți întrebări legate de modul în care să vă administrați injecția sau unui adolescent pe care îl îngrijiți. Veți găsi “Instrucțiuni pentru administrare” la sfârșitul acestui prospect.

Dacă utilizați mai mult Tyenne decât trebuie

Întrucât Tyenne se administrează cu ajutorul unui stilou injector (pen) preumplut, este puțin probabil să vi se administreze prea mult. Cu toate acestea, dacă sunteți îngrijorat, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală.

Dacă un adult cu PR sau ACG sau un adolescent cu AIJs omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tyenne exact așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră. Păstrați evidența următoarei dumneavoastră doze.

- Dacă omiteți să vă administrați doza săptămânală în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă doza în următoarea zi programată.
- Dacă omiteți doza cu administrare la interval de două săptămâni în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați-vă injecția imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit de dumneavoastră.
- Dacă omiteți doza săptămânală sau doza cu administrare la interval de două săptămâni pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când să vă administrați injecția de Tyenne, contactați-l pe medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă un adolescent cu AIJp omite sau uită o doză

Este foarte important să utilizați Tyenne exact așa cum a prescris medicul. Păstrați evidența următoarei doze.

- Dacă se omite administrarea dozei în decurs de 7 zile de la momentul stabilit, administrați doza imediat ce vă amintiți, iar pentru administrarea următoarei doze, urmați programul normal stabilit.
- Dacă se omite administrarea dozei pentru mai mult de 7 zile sau nu sunteți sigur când trebuie să administrați injecția de Tyenne, contactați medicul sau farmacistul.

Dacă încetați să utilizați Tyenne

Nu trebuie să opriți utilizarea de Tyenne fără să discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Posibile reacții adverse grave:

Adresați-vă medicului dumneavoastră **imediat** dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse:

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

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 1000 persoane

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

Lista altor reacții adverse posibile

Dacă observați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră **cât de curând posibil**:

Reacții adverse foarte frecvente:

Acestea 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
- niveluri crescute ale grăsimilor în sânge (*cholesterol*)
- reacții la nivelul locului de injectare

Reacții adverse frecvente:

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane

- infecții ale plămânilor (pneumonie)
- herpes zoster
- leziuni herpetice (herpes simplex oral), vezicule
- infecții ale pielii (celulită), însoțite uneori de 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
- ulcerații în gură, durere de stomac
- reținere de lichide (edem) la nivelul porțiunii inferioare a picioarelor, creștere în greutate
- tuse, scurtare a respirației
- 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:

Acestea pot afecta până la 1 din 100 de 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
- scădere a activității tiroidei

Reacții adverse rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

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

Reacții adverse foarte rare:

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 de persoane

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

Alte reacții adverse la copii și adolescenți cu AIJs sau AIJp

Reacțiile adverse la copiii și adolescenții cu AIJs sau AIJp sunt în general similare cu cele observate la adulți. Unele reacții adverse sunt observate mai frecvent la copii și adolescenți: inflamație la nivelul nasului și gâtului, dureri de cap, senzație de rău (greață) și număr scăzut de globule albe în sânge.

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.

5. Cum se păstrează Tyenne

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen-ului) preumplut și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

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

Păstrați stilourile injectoare (pen) preumplute în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Stilourile injectoare (pen) preumplute pot fi păstrate la temperatura camerei (de până la maximum 30°C,) pentru o perioadă unică de până la 14 zile. Stilourile injectoare (pen) preumplute trebuie protejate de lumină și aruncate dacă nu sunt folosite în decursul celor 14 zile la temperatura camerei (de până la 30°C) sau până la data de expirare inițială, în funcție de care dintre acestea survine mai devreme.

Nu utilizați acest medicament dacă este tulbure sau prezintă particule, are orice altă culoare decât incolor până la galben pal sau dacă oricare componentă a stiloului injector (pen-ului) preumplut pare deteriorată.

Stiloul injector (pen-ul) preumplut nu trebuie agitat. După îndepărtarea capacului, administrarea injecției trebuie începută imediat, pentru a preveni uscarea medicamentului și blocarea acului. Dacă stiloul injector (pen-ul) preumplut nu este utilizat imediat de la îndepărtarea capacului, trebuie să-l aruncați într-un container rezistent la perforare și să utilizați un stilou injector (pen) preumplut nou.

Dacă după apăsarea butonului de activare, tija portocalie a pistonului nu se mișcă, trebuie să aruncați stiloul injector (pen-ul) preumplut într-un container rezistent la perforare. **Nu încercați** să reutilizați stiloul injector (pen-ul) preumplut. Nu repetați injectarea cu un nou stilou injector (pen) preumplut. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru ajutor.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tyenne

- Substanța activă este tocilizumab.
Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține tocilizumab 162 mg în 0,9 ml.
- Celelalte componente sunt L-arginină, L-histidină, L-acid lactic, clorură de sodiu, polisorbit 80 (E 433), acid clorhidric (E 507) și/sau hidroxid de sodiu (E 524) și apă pentru preparate injectabile. Referitor la conținutul de sodiu și polisorbit 80, a se vedea pct. 2 “Tyenne conține sodiu” și “Tyenne conține polisorbit 80 (E 433)” de mai sus.

Cum arată Tyenne și conținutul ambalajului

Tyenne este o soluție injectabilă. Soluția este limpede și incoloră până la galben pal.

Tyenne este disponibil sub formă de soluție injectabilă conținând tocilizumab 162 mg într-un stilou injector (pen) preumplut a 0,9 ml.

Fiecare ambalaj conține 1, 4 sau 12 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

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/>.

7. Instrucțiuni de utilizare

Citiți aceste instrucțiuni cu atenție înainte de a utiliza Tyenne stilou injector (pen) preumplut.

Citiți și respectați Instrucțiunile de utilizare care vin cu Tyenne stilou injector (pen) preumplut înainte de a începe să îl folosiți și de fiecare dată atunci când vi se reînnoiește rețeta. Pot apărea informații noi. Aceste informații nu înlocuiesc discuțiile cu medicul dumneavoastră despre boala dumneavoastră și tratament.

Dacă aveți orice fel de întrebare referitoare la folosirea Tyenne stilou injector (pen) preumplut, adresați-va medicului dumneavoastră.

Informații importante

- Citiți prospectul care vine împreună cu stiloul injector (pen) preumplut pentru informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de utilizare.
- Asigurați-vă că doctorul dumneavoastră vă arată cum să utilizați corect stiloul injector (pen) preumplut înainte de prima utilizare.
- **Nu încercați** să dezamblați Tyenne stilou injector (pen) preumplut.
- Întotdeauna administrați injecția așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră

Utilizarea Tyenne stilou injector (pen) preumplut

- Stiloul injector (pen) preumplut este pentru injectarea proprie sau administrarea cu ajutorul unui îngrijitor.
- Stiloul injector (pen) preumplut este pentru utilizarea la domiciliu.
- **Când se injectează Tyenne, copiii și adolescenții se pot injecta singuri dacă atât doctorul cât și aparținătorul consideră că este adecvat.**
- **Nu refolosiți** stiloul injector (pen) preumplut. Stiloul injector (pen) preumplut este destinat numai administrării unei singure doze (o singură utilizare).
- **Nu împărțiți** stiloul injector (pen) preumplut cu altă persoană. Puteți transmite o infecție altei persoane sau puteți lua o infecție de la aceasta.
- **Nu îndepărtați** capacul transparent al stiloului injector (pen) preumplut până nu sunteți pregătit să injectați.
- **Nu folosiți** stiloul injector (pen) preumplut dacă prezintă orice semne de deteriorare sau dacă a fost scăpat.

Păstrarea Tyenne stilou injector (pen) preumplut

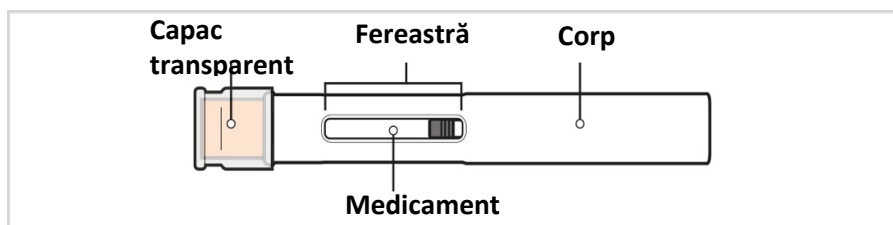
- Păstrați Tyenne în frigider, la temperaturi între 2°C și 8°C.
- Țineți stilourile injectoare (pen) preumplute nefolosite în cutia originală pentru a îl proteja de lumină.
- **Nu congelați.** Dacă Tyenne îngheață aruncați-l într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite.
- Păstrați Tyenne departe de expunerea la căldură sau în lumina directă a soarelui.
- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Tyenne poate fi depozitat la temperatura camerei (de până la 30°C), în cutia în care vine, pentru o perioadă totală de până la 14 zile, fără a depăși data de expirare inițială (EXP). Notați data relevantă pe cutie.
- Aruncați (eliminați) Tyenne într-un container pentru obiecte ascuțite sau rezistente la perforare dacă a fost scos din frigider mai mult de 14 zile. O dată depozitat la temperatura camerei, nu îl puneți înapoi în frigider.

Călătorind cu Tyenne stilou injector (pen) preumplut

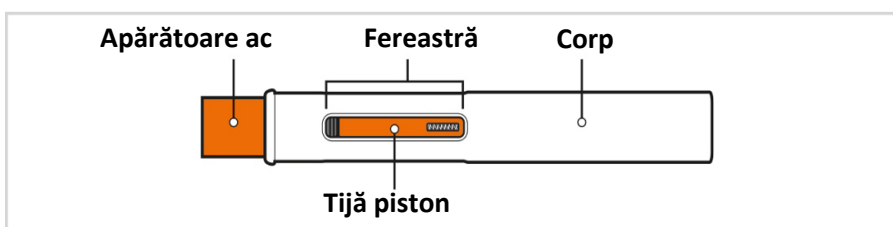
- Atunci când călătoriți cu avionul, întrebați întotdeauna compania aeriană și medicul dumneavoastră cu privire la transportul de medicament injectabil. Purtați întotdeauna Tyenne în bagajul de mână, deoarece zona pentru bagaje a aeronavei poate fi foarte rece și Tyenne poate îngheța.

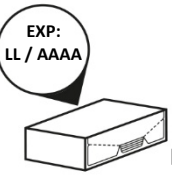
Stiloul dumneavoastră injector (pen) preumplut Tyenne

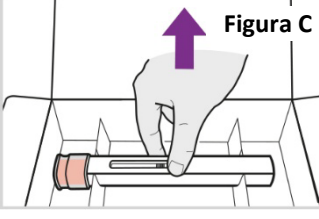
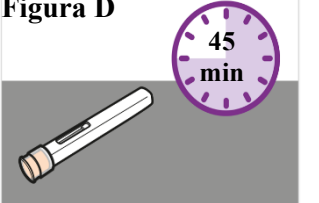
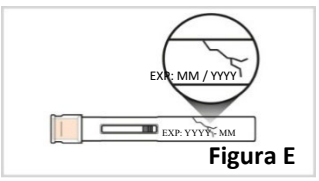
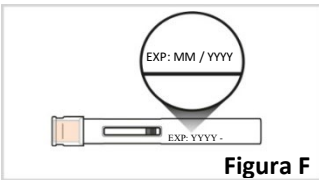
Înainte de utilizare

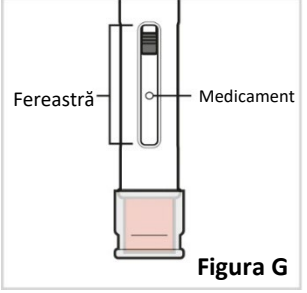
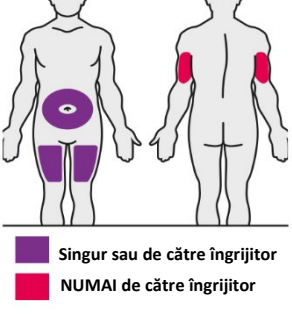


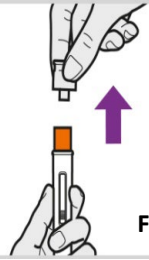
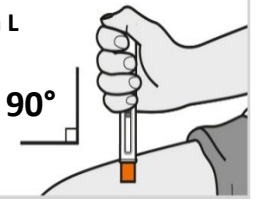
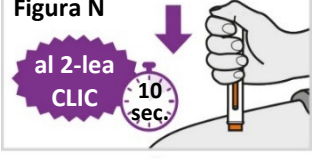
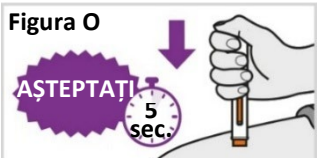
După utilizare

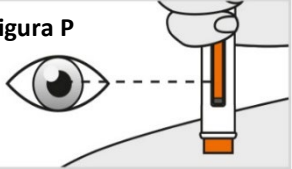
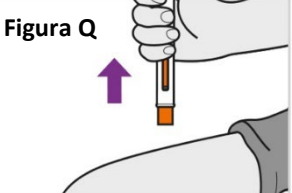
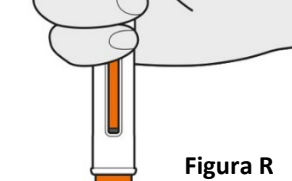


PASUL 1 Pregătiți-vă pentru injecția dumneavoastră	
1.1 Pregătiți o suprafață curată, plană, cum ar fi o masă sau un blat, amplasată într-o zonă bine iluminată.	
1.2 Adunați următoarele materiale (nu sunt incluse) (vezi Figura A):	 Figura A
- Un tampon de vată sau o compresă - Un tampon cu alcool - Un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite (vezi Pasul 8, “Aruncați stiloul dumneavoastră injector (pen) preumplut”).	
1.3 Scoateți cutia cu stiloul injector (pen) preumplut din frigider. Nu păstrați stiloul injector (pen) preumplut afară din frigider pentru mai mult de 14 zile fără să îl folosiți.	 Figura B
1.4 Verificați data de expirare de pe cutie pentru a vă asigura că data nu a fost depășită. (vezi Figura B). Nu folosiți stiloul injector (pen) preumplut dacă data de expirare a fost depășită.	
1.5 Dacă deschideți cutia pentru prima dată, verificați dacă aceasta prezintă semne de deteriorare. Nu folosiți stiloul injector (pen) preumplut dacă cutia pare deteriorată sau dacă pare că a fost deschisă .	

1.6 Deschideți cutia și scoateți un stilou injector (pen) preumplut de unică folosință. Nu țineți stiloul injector (pen) preumplut de capac (vezi Figura C).	 Figura C
1.7 Puneți la loc în frigider stilourile injectoare (pen) preumplute rămase în cutie.	
1.8 Lăsați stiloul injector (pen) preumplut așezat pe o suprafață pregătită cu 45 de minute înainte de utilizare pentru a permite medicamentului să ajungă la temperatura camerei (vezi Figura D). <i>Notă:</i> Omitând acest lucru poate face ca injecția dumneavoastră să fie incomfortabilă, iar injectarea poate dura mai mult. Nu încălziți în niciun alt mod, cum ar fi la microunde, în apă fierbinte sau prin expunere directă la soare.	Figura D 
Nu scoateți capacul transparent al stiloului injector (pen) preumplut până când nu sunteți gata să administrați injecția, pentru a evita accidentările. Nu lăsați Tyenne la îndemâna copiilor.	
PASUL 2: Verificați stiloul injector (pen) preumplut	
2.1 Verificați stiloul injector (pen) preumplut pentru a vă asigura că nu este crăpat sau deteriorat (vezi Figura E). Nu utilizați dacă stiloul injector (pen) preumplut prezintă vreun semn de deteriorare sau a fost scăpat.	 Figura E
2.2 Verificați eticheta stiloulului injector (pen) preumplut pentru a vă asigura că: - Numele de pe stiloul injector (pen) preumplut scrie Tyenne - Data de expirare (EXP) de pe stiloul injector (pen) preumplut nu a fost depășită (vezi Figura F). Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut dacă numele de pe etichetă nu este Tyenne sau data expirării de pe etichetă a fost depășită.	 Figura F

2.3 Uitați-vă la medicament prin fereastra de inspectat. Asigurați-vă că este limpede și incolor până la ușor gălbui și nu conține flocoane sau particule (vezi Figura G). <i>Notă:</i> Bulele de aer din medicament sunt normale. Nu administrați injecția dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare, conține cocoloașe sau particule deoarece poate fi nesigur.	 Figura G
PASUL 3: Spălați-vă pe mâini	
3.1 Spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun și uscați-le cu un prosop curat. (vezi Figura H).	 Figura H
PASUL 4: Alegeți locul de injectare	
4.1 Dacă vă administrați singuri injecția, puteți folosi: • Partea anterioară a coapselor • Abdomen, cu excepția a 5 cm din jurul buricului (ombilicului). • Dacă un îngrijitor vă administrează injecția, pot folosi partea posterioară a părții superioare a brațului (vezi Figura I). <i>Notă:</i> Alegeți un alt loc pentru fiecare injecție, pentru a reduce înroșirea, iritarea sau alte probleme la nivelul pielii. Nu injectați într-o zonă unde pielea este dureroasă (sensibilă), învinețită, roșie, tare, solzoasă cu leziuni, alunițe, vergeturi sau tatuaje. Nu utilizați stiloul injector (pen) preumplut prin haine.	Figura I  ■ Singur sau de către îngrijitor ■ NUMAI de către îngrijitor
PASUL 5: Curățați locul de injectare	
5.1 Ștergeți pielea unde vreți să faceți injecția cu un tampon cu alcool pentru a o curăța. (vezi Figura J). Lăsați pielea să se usuce. Nu suflați sau atingeți locul de injectare după ce l-ați curățat	Figura J 
PASUL 6: Administrați-vă injecția	

6.1 Când sunteți pregătit să administrați injecția, țineți stiloul injector (pen) preumplut într-o mână cu capacul transparent în vârf, orientat în sus. Folosind cealaltă mână, trageți ferm capacul transparent fără să îl răsuciți (vezi Figura K). <i>Notă:</i> Utilizați stiloul injector (pen) preumplut imediat după scoaterea capacului pentru a evita contaminarea. Nu încercați să puneți capacul înapoi, nici măcar la finalul injecției. Nu atingeți apărătoarea acului (partea portocalie aflată la vârful stiloului injector (pen) preumplut, deoarece poate provoca o înțepătură accidentală cu acul.	 Figura K
6.2 Aruncați capacul transparent.	
6.3 Rotiți stiloul injector (pen) preumplut astfel încât apărătoarea portocalie a acului să fie orientată în jos.	
6.4 Puneți mâna pe stiloul injector (pen) preumplut astfel încât să puteți vedea fereastra.	
6.5 Plasați stiloul injector (pen) preumplut pe pielea dumneavoastră, sub un unghi de 90°(unghi drept) (vezi Figura L). <i>Notă:</i> Pentru a vă asigura că injectați sub piele (în țesutul gras), nu țineți stiloul injector (pen) preumplut la un unghi. <i>Notă:</i> Nu este necesar să vă apucați pielea.	Figura L 
Pentru a vă asigura că vă injectați doza întreagă, citiți toți pașii de la 6.6 până la 6.9 înainte să începeți:	
6.6 Dintr-o singură mișcare împingeți ferm stiloul injector (pen) preumplut în pielea dumneavoastră până auziți un prim clic. Tija portocalie a pistonului se va mișca prin fereastră în timpul injecției (asta înseamnă că injecția a început) (vezi Figura M).	Figura M  CLIC CONTINUAȚI SĂ ȚINEȚI APĂSAT
6.7 AȘTEPTAȚI și țineți stiloul injector (pen) preumplut în loc până auziți un al doilea clic. Aceasta poate dura până la 10 seconds. Continuați să ȚINEȚI apăsat (vezi Figura N).	Figura N  al 2-lea CLIC 10 sec. CONTINUAȚI SĂ ȚINEȚI APĂSAT
6.8 Așteptați și numărați ușor până la 5 după ce auziți al doilea clic. Continuați să ȚINEȚI în loc stiloul injector (pen) preumplut pentru a vă asigura că ați injectat toată doza (vezi Figura O).	Figura O  AȘTEPTAȚI 5 sec.

Nu ridicați stiloul injector (pen) preumplut până nu sunteți sigur că au trecut 5 secunde, și injecția este completă.	
6.9 În timp ce țineți stiloul injector (pen) preumplut în loc, verificați fereastra pentru a vă asigura ca tija portocalie a pistonului a apărut în totalitate în fereastră și nu se mai mișcă (vezi Figura P). <i>Notă:</i> Dacă tija portocalie a pistonului nu a coborât în totalitate sau sunteți de părere că nu ați primit toată injecția, adresați-vă doctorului dumneavoastră. Nu încercați să repetați injecția cu un stiloul injector (pen) preumplut nou.	Figura P 
PASUL 7: Scoateți și verificați stiloul injector (pen) preumplut	
7.1 Când injecția este finalizată, ridicați stiloul injector (pen) preumplut direct în sus față de piele (vezi Figura Q). <i>Notă:</i> Apărătoarea acului va coborî și acoperi acul. Nu puneți înapoi capacul stiloului injector (pen) preumplut.	Figura Q 
7.2 Verificați fereastra pentru a verifica că tija portocalie a pistonului a coborât în totalitate (vezi Figura R). <i>Notă:</i> Dacă tija portocalie a pistonului nu a coborât în totalitate sau sunteți de părere că nu ați primit toată injecția, adresați-vă doctorului dumneavoastră. Nu încercați să repetați injecția cu un stiloul injector (pen) preumplut nou.	 Figura R
7.3 Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați folosind o compresă sau un tampon de vată până se oprește sângerarea (vezi Figura S). Nu frecați locul injectării.	Figura S 
PASUL 8: Aruncați stiloul dumneavoastră injector (pen) preumplut	
8.1 Aruncați stiloul injector (pen) preumplut într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite imediat după utilizare (vezi Figura T). Nu puneți înapoi capacul transparent pe stiloul injector (pen) preumplut. Nu aruncați (eliminați) stiloul injector (pen) preumplut în gunoiul dumneavoastră menajer. Nu reutilizați stiloul injector (pen) preumplut.	

Dacă **nu aveți** un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite, puteți folosi recipientul de colectare a deșeurilor menajere, dacă acesta:

- Confeționat dintr-un plastic rezistent;
- Poate fi închis cu un capac etanș, rezistent la înțepături; care nu poate fi penetrat de obiectele ascuțite,
- Vertical și stabil în timpul utilizării,
- Rezistent la scurgeri și
- Etichetat adecvat pentru a semnaliza depozitarea deșeurilor periculoase în interiorul recipientului.

Atunci când recipientul pentru eliminarea obiectelor ascuțite este aproape plin, va trebui să urmați reglementările locale pentru eliminarea recipientului de colectare a obiectelor ascuțite.

Nu aruncați recipientul dumneavoastră folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite în gunoiul dumneavoastră menajer, cu excepția situației în care este permis de ghidurile dumneavoastră locale.

Nu reciclați recipientul dumneavoastră folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite.

Nu lăsați niciodată recipientul folosit pentru eliminarea obiectelor ascuțite la vedere și îndemâna copiilor.

Figura T



PASUL 9: Înregistrați injecția dumneavoastră

9.1 Înregistrați-vă data injecției și locul administrării (**vezi Figura U**).

Notă: Aceasta vă va ajuta să vă aduceți aminte unde și când să vă administrați următoarea injecție.

Figura U

