

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum 20 mg tocilizumabot* tartalmaz milliliterenként.

80 mg tocilizumabot* tartalmaz 4 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

200 mg tocilizumabot* tartalmaz 10 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

400 mg tocilizumabot* tartalmaz 20 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

* humanizált, IgG1 monoklonális antitest, humán interleukin-6 (IL-6) receptor antagonistája, melyet kínai hörcsög ovárium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyagok:

A 80 mg-os injekciós üveg 0,10 mmol (2,21 mg) nátriumot tartalmaz.

A 200 mg-os injekciós üveg 0,20 mmol (4,43 mg) nátriumot tartalmaz.

A 400 mg-os injekciós üveg 0,39 mmol (8,85 mg) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.
- közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistára kezelésre.

Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján az ízületi károsodás progressziója arányának csökkenését és a fizikai funkciók javulását mutatta.

A RoActemra a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) kezelésére javasolt olyan felnőtteknél, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

A RoActemra olyan 2 éves vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. A

RoActemra monoterápiaként (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva adható.

A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva olyan 2 éves vagy annál idősebb, poliartikuláris juvenilis idiopathiás arthritisben (pJIA, reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott MTX-kezelésre. A RoActemra monoterápiaként adható, ha metotrexát intolerancia áll fenn, vagy a tartós metotrexát-kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra olyan felnőttek és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik kiméra antigén-receptor (CAR) T-sejt indukálta súlyos vagy életet veszélyeztető citokinfelszabadulási szindrómában (CRS) szenvednek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak az RA, a COVID-19, az sJIA, a pJIA vagy a CRS diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Minden betegnek, aki RoActemra-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Adagolás

RA- betegek

A javasolt adag 8 mg/ttkg (testtömegkilogramm) négyhetente egyszer adva.

100 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknek 800 mg-ot meghaladó infúziókénti dózis nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban 1,2 g-nál nagyobb adagokat nem vizsgáltak (lásd 5.1 pont).

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont).

- Májenzimeltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határának 1-3-szorosát meghaladja	Az együtt adott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a RoActemra adagját vagy csökkenteni kell 4 mg/ttkg-ra vagy a RoActemra-kezelést meg kell szakítani az alanin-aminotranszferáz-szint (GOT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ASAT) normalizálódásáig. Újrakezdés 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg adaggal, ahogy klinikailag indokolt.
A normálérték felső határának 3-5-szörösét meghaladja (ismételt teszttel igazolva, lásd 4.4 pont)	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni. A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó érték esetén a RoActemra-kezelést fel kell függeszteni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van.

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 – 1	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg adaggal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt.
ANC <0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu l$)	Intézkedés
50 – 100	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu l$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni 4 mg/ttkg adaggal és a dózist 8 mg/ttkg-ra kell növelni, ahogy klinikailag indokolt.
<50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

COVID-19-ben szenvedő betegek

A COVID-19 kezelésére ajánlott adag 8 mg/ttkg egyszeri 60 perces intravénás infúzióban adva olyan betegeknél, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénterápiára vagy gépi lélegeztetésre szorulnak, lásd 5.1 pont. Amennyiben az első dózis után a klinikai jelek vagy tünetek rosszabbodnak vagy nem javulnak, egy további 8 mg/ttkg RoActemra-adag adható be infúzióban. A két infúzió beadása között legalább 8 órának kell eltelnie.

A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó adagok nem ajánlottak (lásd 5.2 pont).

A RoActemra alkalmazása nem javasolt azoknak a COVID-19-ben szenvedő betegeknél, akiknél a következő laboreltérések bármelyike fennáll:

Laboratóriumi vizsgálat típusa	Laborérték	Intézkedés
Májenzim	A normálérték felső határának 10-szeresét meghaladja	<u>A RoActemra kezelés nem ajánlott</u>
Abszolút neutrofilszám	$< 1 \times 10^9/l$	
Thrombocytaszám	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS) (felnőttek és gyermekek)

A CRS kezelésére ajánlott adagolás a 30 kg-os és annál nagyobb testtömegű betegeknél 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében 60 perces intravénás infúzióban adva. A RoActemra-t lehet önállóan vagy kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazni.

Amennyiben az első dózis után a CRS klinikai jelei és tünetei terén nem mutatkozik javulás, legfeljebb további 3 RoActemra-adag alkalmazható. Az egymást követő adagok között legalább 8 órának kell eltelnie. Az infúziókénti 800 mg-ot meghaladó adagok a CRS-ben szenvedő betegeknél nem ajánlottak.

A súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-ben szenvedő betegeknél gyakran tapasztalhatók cytopeniák vagy emelkedett GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szintek a malignus alapterbetegség, a korábbi lymphodepletiós kemoterápia vagy a CRS következményeként.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek:

sJIA-s betegek

A javasolt adagolás 2 évnél idősebb betegeknél kéthetente egyszer 8 mg/kg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Az adagot csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat.

Az intravénásan alkalmazott RoActemra biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A következő laboratóriumi eltérések esetén sJIA-s betegeknél javasolt a tocilizumab adagolásának megszakítása az alábbi táblázatokban foglaltak szerint. Amennyiben szükséges, a klinikai állapot értékeléséig az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek adagját módosítani kell vagy adagolásukat fel kell függeszteni és a tocilizumab adagolását is meg kell szakítani. Sok olyan társbetegség van, melyek befolyásolhatják a laboratóriumi értékeket sJIA-ban, így a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Májenzim eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladja	Az együttadott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a RoActemra-kezelést meg kell szakítani az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3 - 5-szörösét meghaladja	Az együttadott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 - 1	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC <0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
<50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat annak értékeléséhez, hogy milyen hatású a tocilizumab dózisának csökkentése olyan sJIA-s betegeknél, akiknél eltérést találtak a laboratóriumi értékekben.

A rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 6 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen időtartamon belül nem mutatnak javulást.

pJIA-s betegek

A javasolt adagolás 2 évnél idősebb betegeknél négyhetente egyszer 8 mg/ttkg 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél, ill. négyhetente egyszer 10 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél. Az adagot minden egyes alkalommal a beteg testtömege alapján kell kiszámolni. Az adagot csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege az idő előrehaladtával következetes változást mutat.

Az intravénásan alkalmazott RoActemra biztonságosságát és hatékonyságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

A következő laboratóriumi eltérések esetén pJIA-s betegeknél javasolt a tocilizumab adagolásának megszakítása az alábbi táblázatokban foglaltak szerint. Amennyiben szükséges, a klinikai állapot értékeléséig az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek adagját módosítani kell vagy adagolásukat fel kell függeszteni és a tocilizumab adagolását is meg kell szakítani. Sok olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja a laboratóriumi értékeket pJIA-ban, így a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Májenzim eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladja	Az együttadott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. Ebben a tartományban folyamatos növekedés esetén a RoActemra-kezelést meg kell szakítani az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.
A normálérték felső határának 3 - 5-szörösét meghaladja	Az együtt adott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határának 1 - 3-szorosát meghaladó esetre vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

Laborérték (sejtszám × 10⁹/l)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 - 1	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC $1 \times 10^9/l$ érték fölé emelkedik, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC <0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám × 10³/ μl)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott MTX adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám >100 × 10 ³ / μl, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
<50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

Laboratóriumi eltérések következtében történő tocilizumab dózis csökkentést nem vizsgáltak pJIA-s betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen időtartamon belül nem mutatnak javulást.

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A RoActemra-t nem vizsgálták közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

Májkárosodás

A RoActemra-t májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért dózisajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

A RoActemra-t RA-s, sJIA-s, pJIA-s, CRS-es és COVID-19-ben szenvedő betegeknél hígítás után 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni.

30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű RA-s, sJIA-s, pJIA-s, CRS-es és COVID-19-ben szenvedő betegek

A RoActemra-t steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-es ösztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek

A RoActemra-t steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 50 ml-es ösztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

A gyógyszerkészítmény alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Amennyiben infúzióval kapcsolatos reakció jelei és tünetei jelentkeznek, lassítsa le vagy állítsa le az infúziót, és azonnal alkalmazzon megfelelő gyógyszerelést/szupportív ellátást, lásd 4.4 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések a COVID-19 kivételével (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegek

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve RoActemra-val kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont, nemkívánatos hatások, mellékhatások). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor a RoActemra-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie a RoActemra alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

A biológiai terápiában részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a tocilizumab hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutofilszámra, valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket (beleértve az sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő fiatalabb gyermekeket is, akik kevésbé tudják tüneteiket kommunikálni) illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit, ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálják és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

Tuberkulózis

Az RA-ban, sJIA-ban és pJIA-ban alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, a RoActemra-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni a RoActemra-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a RoActemra-kezelés során illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

Vírus reaktiváció

Vírus reaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A tocilizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

A diverticulitis szövődményei

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket RA-s betegek RoActemra-kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). A RoActemra-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünete egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérvé, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

Túlérzékenységi reakciók

A RoActemra infúzióval összefüggő súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi infúziók során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Azonnali beavatkozásra alkalmas megfelelő kezelésnek kell rendelkezésre állnia arra az esetre, ha a RoActemra-kezelés során anafilaxiás reakció következne be. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi/súlyos infúziós reakció fellép, a RoActemra adagolását azonnal le kell állítani és a RoActemra-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

Aktív májbetegség és májkárosodás

A RoActemra-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a máj transzaminázok aktivitásának emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a RoActemra-t potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitiszt és sárgaságot figyeltek meg a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4. – 8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a RoActemra-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3 – 5-szörösénél nagyobb, ismételt vizsgálattal igazolt GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) emelkedés esetén a RoActemra-kezelést meg kell szakítani.

Hematológiai eltérések

8 mg/ttkg tocilizumab és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocytaszám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés

megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknek, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (pl. vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alatt van). RA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknek, akiknek abszolút neutrofilszáma $0,5 \times 10^9/l$ alá csökken, vagy thrombocytaszáma $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s betegeknek a neutrofil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

sJIA-s és pJIA-s betegeknek a neutrophil- és thrombocytaszámot a második infúzió időpontjában ellenőrizni kell, majd azt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően kell eljárni, lásd 4.2 pont.

Lipidparaméterek

Tocilizumabbal kezelt betegeknek a lipidparaméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin-, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

RA-s, sJIA-s és pJIA-s betegeknek a lipid paramétereket a RoActemra-kezelés megkezdése után 4-8 hétig ellenőrizni kell. A beteget a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Neurológiai zavarok

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. A RoActemra esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

Rosszindulatú daganat

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

Vakcináció

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt RoActemra-val, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a RoActemra-val és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus polyszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösképpen az sJIA-s és pJIA-s betegeknek javasolt a RoActemra-kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a RoActemra-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

Cardiovascularis kockázat

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknek fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezők (pl. hipertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

A RoActemra TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban, sJIA-ban vagy pJIA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A RoActemra együttdadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

Nátrium

Ez a készítmény 1,17 mmol (vagy 26,55 mg) nátriumot tartalmaz a maximális 1200 mg-os adagban, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni. A készítmény 1025 mg-nál kisebb dózisa kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaznak, azaz gyakorlatilag nátriummentesek.

COVID-19-ben szenvedő betegek

- A RoActemra hatásosságát nem állapították meg olyan COVID-19-betegek kezelésében, akiknek nem emelkedett a CRP-szintje, lásd 5.1 pont.
- A RoActemra nem adható olyan COVID-19-betegeknek, akik nem kapnak szisztémás kortikoszteroidokat, mivel ebben az alcsoportban nem zárható ki a mortalitás növekedése, lásd 5.1. pont.

Fertőzések

A RoActemra nem adható COVID-19-betegeknek, ha egyidejűleg más súlyos, aktív fertőzésben szenvednek. Az egészségügyi szakembereknek elővigyázatosan kell eljárniuk, amikor a RoActemra alkalmazását olyan betegeknél mérlegelik, akiknek a kórtörténetében visszatérő vagy krónikus fertőzések szerepelnek, vagy olyan alapbetegségek (pl. diverticulitis, cukorbetegség és interstitialis tüdőbetegség) állnak fenn, amelyek hajlamosíthatják a betegeket a fertőzésekre.

Hepatotoxicitás

A COVID-19 miatt kórházba került betegeknél emelkedett glutamát-piruvát transzamináz- (GPT vagy ALAT) vagy glutamát-oxalacetát transzamináz- (GOT vagy ASAT) szintek fordulhatnak elő. A májat érintő többszervi elégtelenség a súlyos COVID-19 ismert szövödménye. A tocilizumab adására vonatkozó döntésnél mérlegelni kell a COVID-19 kezelésének lehetséges előnyeit a tocilizumabbal történő akut kezelés lehetséges kockázataival szemben. A RoActemra-kezelés alkalmazása nem javasolt azoknál a COVID-19-ben szenvedő betegeknél, akiknél a GPT- vagy a GOT-szintje meghaladja a normáltartomány felső határértékének 10-szeresét. COVID-19-betegeknél a GPT vagy a GOT értékeit a jelenlegi standard klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni.

Haematológiai eltérések

A kezelés nem javasolt azon COVID-19-betegeknél, akiknél az ANC $<1 \times 10^9/l$ vagy a thrombocytaszám $<50 \times 10^3/\mu l$. A neutrofilszámot és a thrombocytaszámot az aktuális standard klinikai gyakorlatnak megfelelően kell monitorozni, lásd 4.2 pont.

Gyermekek és serdülők

sJIA-s betegek

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknél kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a tocilizumabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív MAS állt fenn.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott tocilizumab együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással az MTX expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az MTX-nek, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab-clearance-re.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így a tocilizumab-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocyttal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A tocilizumab normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a tocilizumab egyszeri dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofillin, warfarin, fenpropionon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dóziszemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) miatt a tocilizumabnak a CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tocilizumab tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózisok esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

A RoActemra-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tocilizumab kiválasztódását az anyatejbe állatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbahagyására vagy a RoActemra kezelés folytatására/abbahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a RoActemra-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak a tocilizumab-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RoActemra kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatás profil összefoglalója

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (melyek RA, sJIA, pJA és CRS kezelésére tocilizumab monoterápiát vagy DMARD-okkal történt kombinációs kezelést kapó betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentkeztek) a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett GPT (ALAT) voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (amelyek COVID-19 kezelésére tocilizumabot kapó betegek $\geq 5\%$ -ánál jelentkeztek) a máj transzaminázok szintjének emelkedése, székrekedés és húgyúti fertőzések voltak.

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően RoActemra-val szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban és a 2. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak felsorolva. Minden gyógyszer mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

RA-s betegek

A tocilizumab biztonságossági profilját 4 placebokontrollos vizsgálatban (II., III., IV. és V. vizsgálat), 1 MTX-kontrollos vizsgálatban (I. vizsgálat) és ezek kiterjesztett fázisaiban tanulmányozták.

A kettős vak, kontrollos periódus négy vizsgálatban (I., III., IV. és V. vizsgálat) 6 hónapig tartott, és egy vizsgálatban (II. vizsgálat) 2 évig. A kettős vak, kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg tocilizumabot monoterápiában.

A hosszú távon vizsgált populációban minden beteg szerepel, aki legalább egy adag tocilizumabot kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisban. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig és 1222 beteg 3 évig.

1 táblázat A tocilizumabbal kezelt rheumatoid arthritises betegeknel jelentkező mellékhatások listája monoterápia vagy MTX-szel, illetve más DMARD-okkal történő kombinált kezelés során a kettős vak, kontrollós fázisban vagy a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján

MedDRA Szervrendszeri kategória	MEdDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxia (halálos kimenetelű) ^{1,2,3}
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypercholesterinaemia*		Hypertriglyceridaemia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, nehézlégzés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom, száj kifeléyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus, Nagyon ritka: Májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés, pruritus, urticaria		Stevens–Johnson-szindróma ³
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekövesség	

MedDRA Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Perifériás ödéma, túlérzékenységi reakciók		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Máj transzaminázok emelkedése, súlynövekedés, összbilirubin emelkedés*		

*a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

¹ Lásd 4.3 pont

² Lásd 4.4 pont

³ Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

Fertőzések

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban a RoActemra-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs kezeléseknél 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a tocilizumabbal kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

A hosszú távon vizsgált populációban a súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és gombás) összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: aktív tuberculosis, mely intrapulmonális vagy extrapulmonális formában jelentkezhet, invazív pulmonális fertőzések, köztük candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis és pneumocystis jirovecii, pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis. Opportunista fertőzések eseteket is jelentettek.

Intersticiális tüdőbetegség

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. Vannak a forgalomba hozatalt követően intersticiális tüdőbetegségről szóló beszámolók (köztük pneumonitisről és pulmonális fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Gastrointestinalis perforáció

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a tocilizumab-kezelés során.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs

csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hipertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a tocilizumabbal kezelt 4009 beteg közül 56 betegnél (1,4%) jelentkeztek a tocilizumabbal összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően a tocilizumab-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Összesen 2876 beteget vizsgáltak anti-tocilizumab antitestekre vonatkozóan a 6 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A 46 beteg (1,6%) közül, akiknél anti-tocilizumab antitestek alakultak ki, 6 betegnél alakult ki orvosilag jelentős túlérzékenységi reakció, és közülük 5 betegnél volt szükség a kezelés végleges abbahagyására. Harminc beteg (1,1%) esetében neutralizáló antitestek fejlődtek ki.

Hematológiai eltérések

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A $0,5 \times 10^9/l$ érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek.

Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés $100 \times 10^3/\mu l$ alá a 8 mg/ttkg-os tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Máj transzaminázok emelkedése

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A tocilizumab monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- és GOT- (ALAT / ASAT) értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a

tocilizumab kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál nagyobb indirekt bilirubin előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt betegekénél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határának 1-2-szeresét meghaladó, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2-szeresénél magasabb indirekt bilirubin emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Lipidparaméterek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a RoActemra-val kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartós, 6,2 mmol/l-es vagy annál nagyobb mértékű összkoleszterinszint növekedést, és 15%-uknál tartós, 4,1 mmol/l-es vagy annál nagyobb mértékű LDL-koleszterin-szint-növekedést. A lipid paraméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Rosszindulatú daganatok

A klinikai adatok nem elégségesek a tocilizumab expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

COVID-19-ben szenvedő betegek

A RoActemra biztonságosságának értékelése a COVID-19-ben 3 randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálaton alapult (ML42528, WA42380 és WA42511 vizsgálatok). Ezekben a vizsgálatokban összesen 974 beteg részesült RoActemra-kezelésben. A RECOVERY-ből származó biztonságossági adatok gyűjtése korlátozott volt, és azokat itt nem ismertetjük.

A 2. táblázatban a MedDRA-szervrendszeri kategóriák szerint felsorolt alábbi mellékhatásokat olyan eseményekből ítélték meg, amelyek a RoActemra-val kezelt betegek legalább 3%-ánál fordultak elő és gyakoribbak voltak, mint a placebót kapó betegekénél az ML42528, WA42380 és WA42511 klinikai vizsgálatok összevont, biztonságosság szempontjából értékelhető populációjában.

2. táblázat: A RoActemra COVID-19-betegekkel² végzett klinikai vizsgálatának összesített, a biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában azonosított mellékhatások¹ listája

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Húgyúti fertőzés
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Hypokalaemia
Pszichiátriai betegségek és tünetek		Szorongás, álmatlanság
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Székrekedés, hasmenés, hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Máj transzaminázok emelkedése

¹ A betegeket minden kategóriában egyszer s számolták, függetlenül a reakciók számától

² Tartalmazza a WA42511, WA42380 és ML42528 vizsgálatokban bejelentett, elbírált reakciókat

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőző betegségek

Az ML42458, WA42380 és WA42511 vizsgálatok összesített, biztonságosság szempontjából értékelhető betegpopulációjában a fertőzéses/súlyos fertőzéses események aránya kiegyensúlyozott volt a tocilizumabot kapó COVID-19-betegek (30,3%/18,6%, n=974) és a placebót kapók között. (32,1%/22,8%, n=483).

A szisztémás kortikoszteroid bázisterápiával kezelt csoportban megfigyelt biztonságossági profil összhangban volt a tocilizumab biztonságossági profiljával a 2. táblázatban bemutatott teljes populációban. Ebben az alcsoportban az iv. tocilizumabbal kezelt betegek 27,8%-ánál és 18,1%-ánál, illetve a placebóval kezelt betegek 30,5%-ánál és 22,9%-ánál fordultak elő fertőzések és súlyos fertőzések.

Laboratóriumi eltérések

A laboratóriumi eltérések előfordulása néhány kivételtől eltekintve általában hasonló volt az egy vagy két adag iv. RoActemra-kezelést kapott COVID-19-betegek, valamint azok között, akik placebót kaptak a randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatokban. A thrombocytaszám és a neutrofilek csökkenése, valamint a GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint emelkedése gyakoribb volt az iv. RoActemra-val kezelt betegek körében a placebóval szemben (lásd 4.2 és 4.4 pont).

sJIA-s és pJIA-s betegek

A tocilizumab biztonságossági profilja gyermekekben az alábbiakban, a pJIA-ra illetve az sJIA-ra vonatkozó részeknél kerül összegzésre. Általánosságban a pJIA-s és sJIA-s betegeknek észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknek észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont.

A tocilizumabbal kezelt pJIA-s és sJIA-s betegeknek észlelt mellékhatások a 3. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) vagy nem gyakori ($\geq 1/1,000 - < 1/100$).

3. táblázat: Klinikai vizsgálatokban tocilizumabot monoterápiában vagy metotrexáttal kombinálva kapó sJIA-s vagy pJIA-s betegeknel előforduló mellékhatások listája

MedDRA-szervrendszeri kategória	Preferált megnevezés (PT)	Gyakoriság		
		nagyon gyakori	gyakori	nem gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	parazita-fertőzések	nagyon gyakori	gyakori	nem gyakori
	felső légúti fertőzések	pJIA, sJIA		
	nasopharyngitis	pJIA, sJIA		
Idegrendszeri betegségek és tünetek				
	fejfájás	pJIA	sJIA	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek				
	hányinger		pJIA	
	hasmenés		pJIA, sJIA	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				
	infúziós reakciók		pJIA ¹ , sJIA ²	
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei				
	máj transzamináz értékek emelkedése		pJIA	
	neutrofilszám-csökkenés	sJIA	pJIA	
	vérlemezkeszám-csökkenés		sJIA	pJIA
	koleszterinszint-emelkedés		sJIA	pJIA

1. A pJIA-s betegeknel előforduló infúziós reakciók többek között a fejfájás, hányinger és a hypotensio voltak

2. A sJIA-s betegeknel előforduló infúziós reakciók többek között a bőrkiütés, urticaria, hasmenés, epigastrialis panaszok, arthralgia és a fejfájás voltak

pJIA-s betegek

Az intravénásan alkalmazott RoActemra biztonságossági profilját pJIA-ban 188, 2 év és 17 év közötti betegnél vizsgálták. Az össz beteg-expozíció 184,4 betegév volt. A mellékhatások gyakorisága pJIA-s betegeknel a 3. táblázatban található. A pJIA-s betegeknel észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s és sJIA-s betegeknel észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont. A felnőtt RA populációhoz képest a pJIA-populációban gyakrabban számoltak be nasopharyngitis, fejfájás, hányinger és neutrofilszám-csökkenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették pJIA-s betegeknel, mint felnőtt RA populációban.

Fertőzések

A fertőzések aránya a tocilizumabbal kezelt teljes populációban 163,7/100 betegév volt. A leggyakrabban észlelt események a nasopharyngitis és a felső légúti fertőzések voltak. A súlyos fertőzések aránya számszerűen magasabb volt a 30 kg-nál kisebb testtömegű, 10 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegeknel (12,2/100 betegév), mint a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegeknel (4,0/100 betegév). A kezelés megszakításához vezető fertőzések számszerűen szintén gyakrabban fordultak elő a 30 kg-nál kisebb testtömegű, 10 mg/ttkg tocilizumab-kezelésben részesülő betegek körében (21,4%), mint a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű, 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelésben részesülő betegeknel (7,6%).

Infúzióval kapcsolatos reakciók

pJIA-s betegeknel infúziós reakciónak minősül minden olyan esemény, amely az infúzió beadása alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül alakul ki. A tocilizumabbal kezelt teljes betegpopulációban 11 betegnél (5,9%) alakult ki infúzióval kapcsolatos reakció az infúzió beadása során, illetve 38 betegnél fordult elő valamilyen esemény (20,2%) az infúzió beadását követő 24 órán belül. A leggyakrabban fellépő események infúzió alatt a fejfájás, a hányinger és a hypotensio, míg az infúziót követő 24 órán belül a szédülés és a hypotensio voltak. Jellegüket tekintve az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül észlelt mellékhatások általánosságban hasonlóak voltak, mint az RA-s és sJIA-s betegeknel észlelt mellékhatások, lásd 4.8 pont.

Klinikailag szignifikáns, a kezelés befejezését szükségessé tévő túlérzékenységi reakciókat a tocilizumabbal összefüggésben nem jelentettek.

Immunogenitás

A 10 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt, 30 kg-nál kisebb testtömegű csoportban egy betegnél, túlérzékenységi reakció jelentkezése nélküli, anti-tocilizumab antitest pozitivitás fejlődött ki, mely után a beteget kivonták a vizsgálatból.

Neutrofilszám

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 3,7%-ánál fordult elő.

Thrombocyták

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban $50 \times 10^3/\mu l$ értékre vagy az alá történő thrombocytaszám csökkenés a betegek 1%-ánál fordult elő, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

Májtranszamináz-emelkedés

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során a tocilizumabbal kezelt teljes populációban a GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a betegek 3,7%-ánál illetve kevesebb, mint 1% -ánál fordult elő.

Lipidszintek

A rutin laboratóriumi ellenőrzések során az intravénásan alkalmazott RoActemra-val végzett WA19977 protokollszámú vizsgálatban a betegek 3,4%, illetve 10,4%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL-koleszterin-szint-emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

sJIA-s betegek

Az intravénásan alkalmazott RoActemra biztonságossági profilját sJIA-ban 112, 2 és 17 év közötti betegnél vizsgálták. A 12 hetes, kettős vak, kontrollos fázisban 75 beteg részesült tocilizumab-kezelésben (testtömegtől függően 8 mg/ttkg vagy 12 mg/ttkg dózisban). 12 hét után vagy a betegség rosszabbodása miatt a RoActemra-ra történő váltás időpontjától a betegek a nyílt, kiterjesztéses fázis keretein belül kapták tovább a kezelést.

Általánosságban az sJIA-s betegeknél észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknél észlelt mellékhatásokhoz, lásd 4.8 pont. A mellékhatások gyakorisága sJIA-s betegeknél a 3. táblázatban található. A felnőtt RA populációhoz képest, sJIA-ban szenvedő betegeknél gyakrabban számoltak be nasopharyngitisről, neutrofilszám-csökkenésről, máj transzaminázok emelkedéséről és hasmenésről. A koleszterinszint emelkedését ritkábban jelentették sJIA-s betegeknél, mint felnőtt RA populációban.

Fertőzések

A 12 hetes, kontrollos fázisban az összes fertőzés aránya az intravénásan alkalmazott RoActemra-csoportban 344,7/100 betegév, a placebo csoportban pedig 287,0/100 betegév volt. A nyílt, kiterjesztéses fázisban (II. rész) a fertőzések összesített aránya hasonló maradt, 306,6/100 betegév.

A 12 hetes, kontrollos fázisban a súlyos fertőzések aránya az intravénásan alkalmazott RoActemra-csoportban 11,5/100 betegév volt. A nyílt, kiterjesztéses fázis első évének végén a súlyos fertőzések összesített aránya stabil maradt, 11,3/100 betegév. A jelentett súlyos fertőzések hasonlóak voltak a rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél tapasztaltakhoz, kiegészítve a varicellával és az otitis mediával.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Infúziós reakciónak minősül minden olyan esemény, amely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 24 órán belül alakul ki. A 12 hetes, kontrollos fázisban a tocilizumab-csoportban levő betegek 4%-ánál

fordult elő valamilyen esemény az infúzió alatt. Egy eseményt (angioödéma) súlyosnak és életveszélyesnek minősítettek és a betegnél a vizsgálati kezelést abbahagyták.

A 12 hetes, kontrollos fázisban a tocilizumab-csoportban a betegek 16%-ánál, a placebocsoportban pedig a betegek 5,4%-ánál fordult elő valamilyen esemény az infúziót követő 24 órán belül. A tocilizumab-csoportban előforduló események többek között a bőrkiütés, urticaria, hasmenés, epigastriális panaszok, arthralgia és a fejfájás voltak. Ezek közül egy eseményt, az urticariát súlyosnak minősítettek.

A kontrollos, valamint a nyílt klinikai vizsgálat alatt a tocilizumabbal összefüggő és a kezelés elhagyásához vezető, klinikailag szignifikáns túlérzékenységi reakciót a tocilizumabbal kezelt 112 beteg közül egyénél jelentettek (<1%).

Immunogenitás

Kiinduláskor mind a 112 betegnél végeztek anti-tocilizumab antitest meghatározást. Két betegnél anti-tocilizumab antitest pozitívitas fejlődött ki, közülük az egyik betegnél a vizsgálat befejezéséhez vezető túlérzékenységi reakció alakult ki. Lehetséges, hogy az anti-tocilizumab antitest kialakulásának gyakorisága alábecsült, mert a tocilizumab megzavarja az elemzést, valamint a gyógyszerkoncentráció gyermekekben magasabb, mint felnőttekben.

Neutrofilszám

A 12 hetes, kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszám a betegek 7%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, míg a placebocsoportban nem észleltek csökkenést.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszámot a betegek 15%-ánál észleltek a tocilizumab-csoportban.

Thrombocyták

A 12 hetes kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $100 \times 10^3/\mu l$ értékre vagy az alá történő thrombocytaszám csökkenés a placebo csoportban a betegek 3%-ánál, a tocilizumab csoportban pedig a betegek 1%-ánál fordult elő.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá történő trombocitaszám csökkenés a betegek 3%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban, amely nem társult vérzéses eseményekkel.

Máj transzamináz emelkedés

A 12 hetes kontrollos fázisban a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának legalább háromszorosánál magasabb szintre történő emelkedése a tocilizumab-csoportban a betegek 5%, ill. 3%-ánál fordult elő, a placebo csoportban pedig 0%-ban.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban a normálérték felső határának legalább háromszorosát meghaladó GPT-, illetve GOT- (ALAT, ill. ASAT-) emelkedés a betegek 12%-ánál, ill. 4%-ánál fordult elő a tocilizumab-csoportban.

Immunoglobulin G

Az IgG szintek csökkennek a kezelés során. A normálérték alsó határára történő csökkenés 15 beteg esetén fordult elő a vizsgálat valamely pontján.

Lipidszintek

A 12 hetes kontrollos fázisban (WA18221 számú vizsgálat) a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a betegek 13,4%-ánál, illetve 33,3%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL-koleszterin-szint-emelkedést ≥ 130 mg/dl-es értékre, illetve összkoleszterinszint emelkedést ≥ 200 mg/dl-es értékre, bármikor a vizsgálat során.

A nyílt, kiterjesztéses fázisban (WA18221 számú vizsgálat) a betegek 13,2%-ánál, illetve 27,7%-ánál tapasztaltak a vizsgálat kiindulási értékeihez képest LDL-koleszterin-szint-emelkedést ≥ 130 mg/dl-es értékre, illetve összkoleszterinszint emelkedést ≥ 200 mg/dl-es értékre bármikor a vizsgálat során.

CRS-ben szenvedő betegek

A tocilizumab biztonságosságát a CRS-ben szenvedő betegeknél olyan klinikai vizsgálatokból származó adatok retrospektív analízise alapján értékelték, amelyekben 51, súlyos vagy életet veszélyeztető, CAR T-sejt indukált CRS-ben szenvedő beteget kezeltek intravénásan 8 mg/ttkg tocilizumabbal (12 mg/ttkg-al a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél) nagy dózisú kortikoszteroidokkal együtt vagy azok nélkül. Az alkalmazott tocilizumab adagok medián értéke 1 dózis volt (tartomány 1-4 dózis).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A RoActemra túladagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túladagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg adagot kapott. Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg adag beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek körében túladagolási esetet nem figyeltek meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressív szerek, interleukin inhibitorok ATC kód: L04AC07

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejtípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A tocilizumabbal kezelt RA-s betegeken végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, vörsejtsüllyedés (We), a szérum amidoid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a tocilizumab-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a tocilizumab az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A tocilizumabbal kezelt betegeknél a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő tocilizumab dózist kaptak, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 3-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrofilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt. A reumatoid arthritisben szenvedő betegeknek az abszolút neutrofilszám hasonló módon alakult a tocilizumab beadását követően (lásd 4.8 pont).

A 8 mg/ttkg intravénás tocilizumab egyszeri adagjával kezelt, COVID-19-betegeknek a CRP-szintek már a 7. napon a normáltartományon belüli értékre csökkentek.

RA-s betegek

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A tocilizumab hatásosságát a reumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív reumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a tocilizumabot 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékelték, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumab adagot kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg tocilizumab-kezelést a 2. évben. Az elsődleges végpont a 24. héten ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése, és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott reumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg tocilizumabot vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg tocilizumabbal kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoporthoz

hasonlítva (4. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg tocilizumab jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, típustól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg tocilizumab adaggal kezelt betegeknek minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5 – 6,8 volt. A tocilizumabbal kezelt betegeknek szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1 – 3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3 – 2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a tocilizumabbal kezelt betegeknek (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%-kal) a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

4. táblázat ACR válaszok a placebo / MTX / DMARD kontroll vizsgálatokban (Betegek százaléka)

Hét	I. vizsgálat AMBITION		II. vizsgálat LITHE		III. vizsgálat OPTION		IV. vizsgálat TOWARD		V. vizsgálat RADIATE	
	TCZ 8 mg/ttkg	MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/ttkg+ 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%						

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

PBO - Placebo

DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer

** - p<0,01, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

*** - p<0,0001, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

Jelentős klinikai válasz

A tocilizumabbal és MTX-kezelés 2 éve után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

Radiológiai válasz

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknek a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a tocilizumabbal kezelt betegeknek a kontrollcsoporthoz hasonlítva (5. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a tocilizumabbal és MTX-szel kezelt betegeknek. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp-Genant indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel ($p < 0,0001$) kezelt betegeknek, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

5. táblázat Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban

	PBO + MTX (+TCZ a 24. héttől) n = 393	TCZ 8 mg/ttkg + MTX n = 398
Teljes Sharp-Genant index	1,13	0,29*
Eróziós pontszám	0,71	0,17*
JSN pontszám	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ízületi rés szűkület (Joint space narrowing)

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

Egy év tocilizumab és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál ($n=348$) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknek ez 67% volt ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; $n=353$). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; $n=271$) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A tocilizumabbal kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiajának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámában RoActemra-val kezelt betegeknek a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg tocilizumabbal és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

Hemoglobin-szintek

A 24. héten a tocilizumab alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg ($p < 0,0001$). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

Tocilizumab és adalimumab összehasonlítása monoterápiában

A VI. (WA19924), számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a tocilizumab monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékelték, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A tocilizumab kar betegek 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) tocilizumab infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az

adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg tocilizumab-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (6. táblázat).

6. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(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
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^aa p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartamára korrigált, valamennyi változó végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a tocilizumabnál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (tocilizumab 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A tocilizumab karban a mellékhatások hasonló típusúak voltak a tocilizumab már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A tocilizumab karban fertőzéseket és parazitafertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a (GPT- és GOT- [ALAT, ASAT] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a tocilizumab esetében. A tocilizumab karban négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karban két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A tocilizumab karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karban öt (3,1%) betegnél emelkedett az ALAT szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a tocilizumab kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A tocilizumab karban megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a tocilizumab ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszer mellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

MTX-szel korábban nem kezelt betegek, korai RA

A VII. (WA19926), 2 éves vizsgálatban, melyben az elsődleges analízist az 52. hétre tervezték, 1162, MTX-szel korábban nem kezelt, felnőtt, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív, korai RA-s beteget értékelték (a betegség átlagos időtartama ≤6 hónap). A betegek körülbelül 20%-a kapott korábban a MTX-től eltérő DMARD-kezelést. Ebben a vizsgálatban a MTX-szel kombinált, 4 hetente egyszer adott, 4 vagy 8 mg/ttkg iv. tocilizumabnak, a 8 mg/ttkg iv. tocilizumab monoterápiának és a MTX monoterápiának az ízületi károsodás okozta panaszok és tünetek és a progresszió sebességének csökkentésében mutatott hatásosságát értékelték 104 héten át. Az elsődleges végpont a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elért betegek aránya volt a 24. héten. A betegek szignifikánsan magasabb

hányada érte el az elsődleges végpontot a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX valamint a tocilizumab monoterápiás csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben. A tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoport a legfontosabb másodlagos végpontok tekintetében szintén statisztikailag szignifikáns eredményeket mutatott. Számszerűleg magasabb választ figyeltek meg a tocilizumab 8 mg/ttkg + MTX csoportban az önmagában adott MTX-szel szemben minden másodlagos végpontban, beleértve a radiológiai végpontokat is. Ebben a vizsgálatban az ACR/EULAR remissziót (Boolean és Index) szintén elemezték előre meghatározott, feltáró jellegű végpontként, és magasabb válaszadási arányt figyeltek meg a tocilizumab csoportokban. A VII. vizsgálat eredményeit a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A VII. (WA19926) vizsgálat hatásossági eredményei MTX-szel korábban nem kezelt, korai RA-ban szenvedő betegeknél

		TCZ 8 mg/ttkg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/ttkg + placebo n = 292	TCZ 4 mg/ttkg + MTX n = 288	Placebo + MTX n = 287
		Elsődleges végpont			
DAS28 remisszió					
24. hét	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Legfontosabb másodlagos végpontok			
DAS 28 remisszió					
52. hét	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. hét	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)
52. hét	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 (a kiindulástól számított korrigált átlagos változás)					
52. hét		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiológiai végpontok (a kiindulástól számított átlagos változás)			
52. hét	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Eróziós pontszám	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiológiai progressziómentesség n (%) (az mTSS≤0 kiindulástól számított változása)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Feltáró jellegű végpontok			
24. hét:	ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index Remisszió, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. hét:	ACR/EULAR Boolean Remisszió, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index Remisszió, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - módosított teljes Sharp index

JSN - Ízületi rés szűkület

Minden hatásossági összehasonlítás vs. placebo + MTX ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p-érték <0,05 vs. placebo + MTX, de a végpont feltáró jellegű volt (nem szerepelt a statisztikai vizsgálatok hierarchiájában és ezért nem volt multiplicitás szempontjából ellenőrizve)

COVID-19

Klinikai hatásosság

COVID-19-betegséggel diagnosztizált, kórházban ápolat felnőttek körében végzett RECOVERY (a COVID-19-terápia randomizált értékelése) kollaborációs csoportos vizsgálat

A RECOVERY egy nagyszabású, randomizált, kontrollós, nyílt, multicentrikus platformvizsgálat volt, amelyet az Egyesült Királyságban végeztek a lehetséges kezelések hatásosságának és biztonságosságának értékelésére súlyos COVID-19-betegségben szenvedő, kórházban ápolat felnőtt betegeknel. Minden beválasztható beteg a szokásos ellátásban részesült, és egy kezdeti (fő) randomizáción esett át. A vizsgálatba beválasztható betegek klinikailag gyanított vagy laboratóriumiilag igazolt SARS-CoV-2-fertőzöttek voltak, és nem állt fenn orvosi ellenjavallat egyik kezelésre sem. A klinikailag igazolt progresszív COVID-19 betegséggel érintett betegek (meghatározás szerint az oxigéntelítettség <92% standard körülmények között oxigénterápia nélkül vagy oxigénterápia esetén, valamint a CRP ≥ 75 mg/l) minősültek alkalmasnak egy második randomizációra, hogy intravénás tocilizumabot vagy kizárólag a szokásos kezelést kapják.

A hatásossági elemzéseket a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban végezték el, amely 4116 betegből állt. Ezeket a betegeket az alábbiak szerint randomizálták: 2022 beteg került a tocilizumab + szokásos kezelési karba, 2094 beteg pedig a kizárólag a szokásos kezelést kapó karba. Az ITT populáció kiindulási demográfiai és betegségkarakteristikára vonatkozó adatai jól kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A résztvevők átlagos életkora 63,6 év volt (szórás [SD] 13,6 év). A betegek többsége férfi (67%) és fehér bőrű (76%) volt. A CRP-szint mediánja (tartomány) 143 mg/l (75–982) volt.

Kiinduláskor a betegek 0,2%-a (n=9) nem kapott kiegészítő oxigént, a betegek 45%-a alacsony áramlású oxigént, 41%-a nem invazív lélegeztetést vagy nagy áramlású oxigént, 14%-uk pedig invazív mechanikus lélegeztetést igényelt; 82%-uk szisztémás kortikoszteroidokat kapott (ez alatt azokat a betegeket értették, akik szisztémás kortikoszteroid-kezelést kezdtek a randomizálás előtt vagy a randomizálás időpontjában). A leggyakoribb társbetegségek a cukorbetegség (28,4%), a szívbetegség (22,6%) és a krónikus tüdőbetegség (23,3%) voltak.

Az elsődleges végpont a halál bekövetkeztéig eltelt idő volt a 28. napig. A relatív házard a tocilizumab + szokásos kezelési kar és a kizárólag szokásos kezelési kar összehasonlításában 0,85 (95%-os CI: 0,76–0,94) volt, ami statisztikailag szignifikáns eredmény (p=0,0028). A 28. napig bekövetkező halálozás valószínűségét sorrendben 30,7%-ra, illetve 34,9%-ra becsülték a tocilizumabot kapó és a szokásos kezelést kapó karban. A kockázati különbséget –4,1%-ra (95%-os CI: –7,0% és –1,3% között) becsülték, ami összhangban van az elsődleges elemzéssel. A relatív házard a kiinduláskor szisztémás kortikoszteroidot kapó betegek előzetesen meghatározott alcsoportjában 0,79 (95%-os CI: 0,70–0,89), a kiinduláskor szisztémás kortikoszteroidot nem kapó, előzetesen meghatározott alcsoportban pedig 1,16 (95%-os CI: 0,91–1,48) volt.

A kórházi elbocsátásig eltelt idő medián értéke 19 nap volt a tocilizumab + szokásos kezelési karon és >28 nap a kizárólag szokásos kezelési karon (relatív házard [95%-os CI] = 1,22 [1,12–1,33]).

A kiinduláskor invazív gépi lélegeztetést nem igénylő betegek körében a 28. napig gépi lélegeztetést igénylő vagy elhunyt betegek aránya 35% (619/1754) volt a tocilizumab + szokásos kezelés karon és

42% (754/1800) a kizárólag szokásos kezelési karon (kockázati hányados [95%-os CI] = 0,84, [0,77-0,92] p<0,0001).

Gyermekek

sJIA-s betegek

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát aktív sJIA kezelésében egy 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, paralell, két karból álló vizsgálatban értékelték. A vizsgálatba beválasztott betegeknél a betegség teljes fennállási ideje legalább hat hónap volt és betegségük aktív volt, azonban nem volt olyan akut fellángolásuk ami több, mint 0,5 mg/kg prednizon ekvivalens kortikoszteroid dózis alkalmazását igényelte. A makrofág aktivációs szindróma kezelésében a hatásosságot nem vizsgálták.

A (metotrexáttal kezelt vagy nem kezelt) betegeket a két kezelési csoport egyikébe randomizálták (tocilizumab:placebo = 2:1), 75 beteg kapott kéthetente tocilizumab infúziót, 8 mg/kg dózisban 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg, ill. 12 mg/kg dózisban 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén és 37 beteg kapott kéthetente placebo infúziót. A kortikoszteroid fokozatos csökkentése a 6. héttől megengedett volt azoknál a betegeknél, akik a JIA ACR70 választ elérték. 12 hét múlva, ill. a betegség rosszabbodása miatti kilépés időpontjától a betegeket nyílt fázisban kezelték tovább a testtömeg alapján számolt adaggal.

Klinikai válasz

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik legalább 30%-os javulást mutattak a JIA ACR alap paramétereiben (JIA ACR30 válasz) a 12. héten és lázmentesek voltak (nem mértek 37,5 °C-ot elérő vagy azt meghaladó hőmérsékletet a megelőző 7 napban). A tocilizumabbal kezelt betegek 85%-a (64/75) és a placebóval kezelt betegek 24,3%-a (9/37) érte el ezt a végpontot. Az arányok közti különbség kifejezetten szignifikáns volt (p<0,0001).

A JIA ACR 30, 50, 70 és 90 választ elérő betegek százalékos arányát a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat. JIA ACR válaszarányok a 12. héten (betegek %-a)

Válaszarány	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹p<0,0001, tocilizumab vs. placebo

Szisztémás hatások

A tocilizumabbal kezelt betegek közül a kiinduláskor az sJIA miatt lázas betegek 85%-a lázmentes volt (nem mértek 37,5 °C-ot elérő vagy azt meghaladó hőmérsékletet a megelőző 14 napban) a 12. héten, míg ez az arány a placebocsoportban 21% volt (p<0,0001).

A korrigált átlagos változás a VAS fájdalomban 12 hét tocilizumab-kezelés után 41 pontos csökkenés volt egy 0-tól 100-ig terjedő skálán, míg a placebocsoportban ez a csökkenés 1 pont volt (p<0,0001).

Kortikoszteroid csökkentés

A JIA ACR70 válasz elérő betegek esetében megengedett volt a kortikoszteroid csökkentése. A tocilizumabbal kezelt betegek közül 17 betegnél (24%), míg a placebocsoportban 1 betegnél (3%) lehetett csökkenteni a kortikoszteroid adagját min. 20%-kal anélkül, hogy következményes JIA ACR30 fellángolás lépett volna fel, ill. szisztémás tünetek alakultak volna ki a 12. hétig (p=0,028). A kortikoszteroid csökkentését tovább folytatták és a 44. héten már 44 beteg nem szedett kortikoszteroidot változatlan JIA ACR válasszal.

Egészségi állapottal és életminőséggel kapcsolatos kimenetel

A 12. héten a Gyerekkori egészségi állapot értékelő kérdőív – mozgáskorlátozottsági indexének tekintetében minimálisan klinikailag jelentős javulást (az egyéni összpontszám min. 0,13 ponttal történő csökkenését) mutató tocilizumabbal kezelt betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt, mint a placebóval kezelt betegeknél: 77% szemben a 19%-kal ($p < 0,0001$).

Laboratóriumi paraméterek

Kiinduláskor a tocilizumabbal kezelt 75 beteg közül 50 betegnek (67%) volt a normálérték alsó határánál alacsonyabb hemoglobin szintje. Ezen betegek közül 40 betegnek (80%) a normál tartományba emelkedett a hemoglobin szintje a 12. hétre, míg az emelkedés a placebo csoportban a kiinduláskor normálérték alsó határánál alacsonyabb hemoglobinszintet mutató 29 betegből 2-nél (7%) volt észlelhető ($p < 0,0001$).

pJIA-s betegek

Klinikai hatásosság

A tocilizumab hatásosságát egy aktív pJIA-ban szenvedő gyermekek körében végzett, három szakaszból, többek között egy nyílt, kiterjesztéses fázisból álló vizsgálatban (WA19977) értékelték. A vizsgálat első szakasza egy 16 hetes bevezető periódus volt ($n=188$), melynek során a betegek aktív tocilizumab-kezelést kaptak. Ezt követte a második, 24 hétig tartó randomizált, kettősvak, placebokontrollos megvonásos szakasz ($n=163$). A vizsgálat harmadik szakasza egy 64 hetes nyílt periódus volt. Az első szakaszban a vizsgálatba bevásztott, 30 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű betegek 4 adag tocilizumabot kaptak 4 hetenként 8 mg/ttkg intravénás dózisban. A 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeket 1:1 arányban 4 adag négyhetente adott 8 mg/ttkg vagy 10 mg/ttkg dózisú intravénás tocilizumab-kezelésre sorolták be véletlenszerűen. Az első szakasz befejezését követően a vizsgálat második, vak, megvonásos szakaszába azok a betegek kerülhettek bevásztásra, akiknél a 16. héten a kiinduláshoz képest legalább JIA ACR30 válasz mutatkozott. A második szakaszban a betegeket (az első szakaszban kapottal megegyező dózisú) tocilizumab- vagy placebokezelésre sorolták be véletlenszerűen 1:1 arányban, az egyidejű metotrexát és egyidejű kortikoszteroid-kezelés szerint elosztva. A vizsgálat második szakasza a 40. hétig vagy az alapbetegség JIA ACR30 kritériumok szerinti fellángolásáig tartott (a 16. heti állapothoz viszonyítva), mely esetben a beteg jogosulttá vált tocilizumab mentőterápiára (az első szakaszban alkalmazott dózissal megegyező adag).

Klinikai válasz

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akiknél a 16. heti állapothoz képest a 40. hétig az alapbetegség JIA ACR30 kritériumok szerinti fellángolását tapasztalták. A tocilizumabbal kezelt betegek 25,6%-ánál (21/82) míg a placebóval kezelt betegek 48,1%-ánál (39/81) lángett fel a betegség. Az arányok közti különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,0024$).

Az első szakasz befejezésekor a JIA ACR 30, 50, 70 és 90 választ elérő betegek százalékos aránya sorrendben 89,4%, 83,0%, 62,2%, és 26,1% volt.

A megvonásos szakaszban (második szakasz) a 40. héten JIA ACR 30, 50, 70 választ elérő betegek százalékos arányát a kiindulási értékhez képest a 9. táblázat mutatja. Ebben a statisztikai elemzésben nem-reagálóknak tekintették azokat a betegeket, akik kiléptek vagy akiknél a betegség fellángolt (és tocilizumab mentőterápiát kaptak) a második szakaszban. A JIA ACR válaszok egy kiegészítő elemzésében, ahol a 40. héten megfigyelt adatokat vették figyelembe tekintet nélkül a fellángolás státuszára, azt tapasztalták, hogy a folyamatosan tocilizumabbal kezelt betegek 95,1%-a a 40. hétre JIA ACR 30 vagy magasabb választ ért el.

9. táblázat. Megfigyelt JIA ACR válaszarányok a 40. héten a kiinduláshoz viszonyítva (betegek %-a)

Válaszarány	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 placebóval szemben

Az aktív ízületek száma a kiindulási állapothoz viszonyítva szignifikáns mértékben csökkent a tocilizumab-kezelésben részesülő betegeknek a placebóval kezelt betegekhez képest (korrigált átlagos változás -14,3 szemben a -11,4-hez, p=0,0435). A betegség aktivitás, melynek mérése egy 0-tól 100 mm-ig terjedő skálán történt, a kezelőorvos szerinti össz megítélésében nagyobb csökkenést mutatott tocilizumabbal kezelt betegeknek a placebóhoz hasonlítva (korrigált átlagos változás -45,2 mm szemben a -35,2 mm-hez képest, p=0,0031).

Vizuális analóg skálán mérve, egy 0-tól 100 mm-ig terjedő skálán a fájdalom mértékének korrigált átlagos változása 40 hét tocilizumab-kezelés után 32,4 mm csökkenés volt, míg a placebo csoportban ez a csökkenés 22,3 mm volt (statisztikailag kifejezetten szignifikáns, p=0,0076).

Ahogy azt az alábbi 10. táblázat mutatja, az ACR válaszarányok számszerűen kisebbek voltak azoknál a betegeknek, akik előzetesen biológiai kezelésben részesültek.

10. táblázat. Az alapbetegség JIA ACR30 szerinti fellángolását tapasztaló betegek száma és aránya, ill. a JIA ACR30/50/70/90 választ elérő betegek aránya a 40. héten, előzetes biológiai kezelés szerinti bontásban (beválasztás szerinti populáció – vizsgálat második szakasza)

	Placebo		Össz tocilizumab	
	igen (n = 23)	nem (n = 58)	igen (n = 27)	nem (n = 55)
JIA ACR30 fellángolás	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 válasz	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 válasz	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 válasz	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 válasz	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

A placebót kapó betegekhez képest a tocilizumab-kezelésre soroltak közül kevesebb betegnél tapasztalták az alapbetegség ACR30 kritériumok szerinti fellángolását és a tocilizumabbal kezeltéknél összességében kedvezőbb ACR választ értek el, attól függetlenül, hogy a beteg előzetesen kapott-e biológiai kezelést vagy sem.

CRS

A RoActemra CRS-kezelésében mutatott hatásosságát olyan klinikai vizsgálatokból származó adatok retrospektív analízise alapján értékelték, amelyben rosszindulatú hematológiai betegségekben CAR T-sejt-terápiákat (tizagenlekleucelt és axikabtagen ciloleucelt) alkalmaztak. Az értékelhető betegek a súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-re 8 mg/ttkg tocilizumab (12 mg/ttkg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek) kezelést kaptak nagy dóziszú kortikoszteroidokkal együtt vagy azok nélkül, és csak az első CRS epizódot foglalták bele az analízisbe. A tizagenlekleucel kohorsz hatékonysági betegcsoportjába 28 férfi és 23 nő beteg (összesen 51 beteg) tartozott és a medián életkor 17 év volt (tartomány 3-68 év). A CRS kezdetétől a tocilizumab első dóziséig eltelt medián idő 3 nap volt

(tartomány 0-18 nap). A CRS-t akkor tekintették megszüntnek, ha legalább 24 órán keresztül nem jelentkezett láz és nem alkalmaztak vazopresszorokat. Akkor tekintették úgy, hogy a betegek reagáltak a kezelésre, ha a CRS megszűnt az első tocilizumab adag után 14 napon belül, ha nem több mint 2 adag RoActemra-ra volt szükség és a kezelésre a RoActemra-n és a kortikoszteroidokon kívül más gyógyszert nem alkalmaztak. Harminckilenc beteg (76,5%; 95%-os CI: 62,5%–87,2%) reagált a kezelésre. Egy független, axikabtagen cileleucel-indukálta CRS-ben szenvedő 15 beteg kohorszában (tartomány 9-75 év) a betegek 53%-a reagált a kezelésre.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a RoActemra vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a kiméra antigén-receptor(CAR) T-sejt-kezelés indukálta citokinfelszabadulási szindrómában.

COVID-19

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a RoActemra vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől COVID-19 betegség kezelése során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás alkalmazás

RA-s betegek

A tocilizumab farmakokinetikáját populáció farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás tocilizumab infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan tocilizumabot kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag \pm SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg tocilizumabra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μ g/ml, legalacsonyabb koncentráció (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml és legmagasabb koncentráció (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, az AUC-re és a C_{\max} -ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A C_{\min} -ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a C_{\max} tekintetében az első adag után, míg az AUC- ill. C_{\min} -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A tocilizumabra vonatkozó AUC, C_{\min} és C_{\max} érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a tocilizumab becsült átlag (\pm SD) dinamikus egyensúlyi AUC, C_{\min} és C_{\max} értéke 50000 ± 16800 μ g•h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, és $226 \pm 50,3$ μ g/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb tocilizumab koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb tocilizumab dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti tocilizumab dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

COVID-19-betegek

A tocilizumab farmakokinetikáját a WA42380 (COVACTA) és a CA42481 (MARIPOSA) vizsgálatban részt vevő 380 felnőtt COVID-19-betegtől álló adatbázis populációs farmakokinetikai elemzésével jellemezték, akiket egyszeri 8 mg/ttkg tocilizumab infúzióval vagy két, legalább 8 óra különbséggel adott infúzióval kezeltek. A következő paramétereket (előrejelzett átlag+SD) becsülték 8 mg/kg tocilizumab adagra: görbe alatti terület 28 nap alatt (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) óra \times μ g/ml, koncentráció a 28. napon ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) μ g/ml és maximális koncentráció (C_{\max}) = 154 (34,9) μ g/ml. A 8 óra különbséggel adott 8 mg/ttkg tocilizumab két adagját követően az AUC_{0-28} , $C_{\text{day}28}$ - és C_{\max} -értékeket is becsülték (becsült átlag +SD): 42240 (11520) óra \times μ g/ml és 8,94 (8,5) μ g/ml, illetve 296 (64,7) μ g/ml.

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 l volt.

COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknél a centrális megoszlási térfogat 4,52 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 4,23 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat 8,75 l volt.

Elimináció

Intravénás adás után a tocilizumab eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A tocilizumab össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke RA betegeknél 9,5 ml/h volt. COVID-19-ben szenvedő felnőtt betegeknél a lineáris clearance értéke 17,6 ml/óra volt a kiindulási ordinális skála 3. kategóriájába tartozó betegeknél (OS 3, kiegészítő oxigént igénylő betegek), 22,5 ml/h a kiindulási OS 4 (nagy áramlású oxigént vagy nem invazív lélegeztetést igénylő betegek), 29 ml/óra a kiindulási OS 5 (mechanikus lélegeztetést igénylő betegek), és 35,4 ml/óra a kiindulási OS 6 (testen kívüli membránoxigenizálást (ECMO) vagy mechanikus lélegeztetést és további szervi támogatást igénylő betegek) betegeknél. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis tocilizumab koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearance-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

RA-s betegeknél tocilizumab felezési ideje ($t_{1/2}$) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4-hetente adott 8 mg/ttkg adag után az effektív $t_{1/2}$ az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

COVID-19-betegeknél a szérumkoncentrációk átlagosan 35 nap elteltével a kimutathatósági határérték alatt voltak egy 8 mg/ttkg iv. tocilizumab infúziót követően.

Linearitás

A tocilizumab farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a C_{min} tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg adag után. A C_{max} dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg adag után a becsült AUC 3,2-szerese és a C_{min} 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Különleges populációk

Vesekárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. A populáció farmakokinetikai analízisben résztvevő betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (kreatinin clearance Cockcroft-Gault szerint <80 ml/min és ≥ 50 ml/min) nem befolyásolta a tocilizumab farmakokinetikáját.

Májkárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás tocilizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban.

Kor, nem és etnikai hatások: felnőtt rheumatoid arthritises és COVID-19-ben szenvedő betegeken végzett populáció farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolták a tocilizumab farmakokinetikáját.

A COVID-19-betegek populációs PK-elemzésének eredményei megerősítették, hogy a testtömeg és a betegség súlyossága egyaránt olyan kovariánsok, amelyek jelentős hatással vannak a tocilizumab lineáris clearance-ére.

sJIA-s betegek:

A tocilizumab farmakokinetikáját populáció-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 10 naponta vagy kéthetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

11. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ben intravénás dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer ≥ 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C _{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C _{min} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C _{átlag} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Akkumulációs C _{max}	1,42	1,37
Akkumulációs C _{min}	3,20	3,41
Akkumulációs C _{átlag} vagy AUC _τ *	2,01	1,95

*τ = 2 hetes iv dózis

A 8. hétre mind a 12 mg/kg (30 kg-nál kisebb testtömeg), mind a 8 mg/kg (30 kg-nál nagyobb testtömeg) kéthetente egyszeri intravénás alkalmazás után elérték a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át.

Az sJIA-s betegeknek a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt.

A tocilizumab felezési ideje sJIA-s betegeknek max. 16 nap a 12. héten mindkét testtömeg szerinti csoportban (8 mg/ttkg 30 kg-os vagy nagyobb testtömeg esetén, ill. 12 mg/ttkg 30 kg-nál kisebb testtömeg esetén).

pJIA-s betegek:

A tocilizumab farmakokinetikáját pJIA-s betegeknek egy olyan populáció farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, melybe 237 beteget vontak be, és 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 4 hetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 10 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 4 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek kéthetente (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 3 hetente (30 kg-nál kisebb testtömeg).

12. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga \pm SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban, intravénás dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	8 mg/ttkg kéthetente egyszer \geq 30 kg	12 mg/ttkg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C _{max} (µg/ml)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C _{min} (µg/ml)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44
C _{átlag} (µg/ml)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 7,84
Akkumulációs C _{max}	1,04	1,01
Akkumulációs C _{min}	2,22	1,43
Akkumulációs C _{átlag} vagy AUC _{τ} *	1,16	1,05

* τ = 4 hetes iv dózis, 2 vagy 3 hetes mindkét testtömeg szerinti sc dózisonál

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 10 mg/ttkg-os dózisonál (30 kg-nál kisebb testtömeg) a 12. hétre, és a 8 mg/kg dózisonál (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg) pedig a 16. hétre.

A dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén a tocilizumab felezési ideje pJIA-s betegeknek legfeljebb 16 nap mindkét testtömeg szerinti csoportban (8 mg/ttkg, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg, illetve 10 mg/ttkg, 30 kg-nál kisebb testtömeg).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási–vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási potenciálja.

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptózis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a tocilizumab-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a tocilizumab-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban tocilizumabot adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/kg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a tocilizumab között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Poliszorbát 80
Dinátrium-foszfát dodekahidrát,
Nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg: 36 hónap

Hígított készítmény: 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldatban történt hígítás után az elkészített oldatos infúzió 30°C-on 24 órán át fizikailag és kémiaiilag stabil. 30°C-on 24 órán át, hűtőszekrényben 2°C-8°C között legfeljebb 2 hétig tárolható.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített oldatos infúziót azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználó felelőssége a tárolás időtartamára és körülményeire ügyelni az alkalmazást megelőzően, normális körülmények között ez nem lehet hosszabb mint 24 óra 2°C-8°C között, kivéve, ha az oldat hígítása kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üvege(ke)t tartsa a dobozában.

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A RoActemra 4 ml, 10 ml vagy 20 ml koncentrátumot tartalmazó, dugóval (butil gumi) ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg) kerül forgalomba. Csomagolás: 1 és 4 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Hígítási utasítások az alkalmazás előtt

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés. Csak a tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni a RoActemra elkészítéséhez.

RA-s, CRS-es (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) és COVID-19-ben szenvedő betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aszeptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját (0,4 ml/kg) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak

100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

Alkalmazása gyermekpopuláció esetén

30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját **(0,4 ml/kg)** szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az ösztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s és CRS-es betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját **(0,6 ml/kg)** szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az ösztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű pJIA-s betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját **(0,5 ml/kg)** szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az ösztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

A RoActemra csak egyszeri használatra alkalmazható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. január 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz 0,9 ml oldatban.

A tocilizumab a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), a szolubilis és membránhoz kötött interleukin-6 receptorok ellen irányuló rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.
- közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon, vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistákkal történő kezelésre.

Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján csökkentette az ízületi károsodás progressziójának ütemét és javította a fizikai funkciókat.

A RoActemra olyan 1 éves, vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre. A RoActemra adható önmagában (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva.

A RoActemra metotrexáttal kombinációban alkalmazva polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA, reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 2 éves vagy annál idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metotrexát-kezelésre.

A RoActemra monoterápiában is alkalmazható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra felnőtt betegeknél óriássejtes arteritis (GCA) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan tocilizumabot egyszeri felhasználású biztonsági tűvédő eszközben rögzített, egyszer használatos előretöltött fecskendővel kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be a RoActemra-t, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

Azoknak a betegeknek, akik az intravénás tocilizumab-terápiáról a subcutan adagolásra térnek át, az első subcutan dózist a következő tervezett intravénás dózis idején kell beadni szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

Minden betegnek, aki RoActemra-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Meg kell győződni afelől, hogy a beteg vagy a szülő/gyám alkalmas a subcutan úton történő otthoni alkalmazásra, továbbá a betegeket vagy a szülőt/gyámot figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembert a következő dózis beadása előtt, ha allergiás reakció tüneteit észlelik. Súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkezése esetén a betegek azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

Adagolás

RA

A javasolt adag 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a betegek RoActemra intravénás gyógyszerformájáról a fix dózisú subcutan RoActemra-ra történő átállítására vonatkozóan. A heti egyszeri adagolási intervallum követendő.

Az intravénásról a subcutan gyógyszerformára átálló betegek az első subcutan dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás adag helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

GCA

A javasolt adag 162 mg hetente egyszer, subcutan adva, glükokortikoidok fokozatosan csökkenő adagokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően a RoActemra alkalmazható önmagában is. A RoActemra monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

A GCA krónikus jellegére való tekintettel az 52 héten túli kezelést a betegség aktivitása, a kezelőorvos mérlegelése és a beteg választása kell, hogy vezérelje.

RA és GCA

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

- Májenzim eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa	<p>Az együttadott DMARD-ok (RA) vagy az immunmodulánsok (GCA) adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.</p> <p>Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén a RoActemra adagolásának gyakoriságát csökkenteni kell kéthetente egyszeri, injekcióra, vagy a RoActemra kezelést meg kell szakítani az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.</p> <p>A kezelés újraindítása esetén az injekciót hetente vagy kéthetente kell beadni, ahogy klinikailag indokolt.</p>
A normálérték felső határának 3 – szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse	<p>A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.</p> <p>A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó növekedés esetén (amit ismételt mérések igazolnak, lásd 4.4 pont) a RoActemra-kezelést fel kell függeszteni.</p>
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van.

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 – 1	<p>A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani.</p> <p>Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.</p>
ANC <0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.
<50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

RA és GCA

Kihagyott adagok

Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó subcutan RoActemra injekciót, azt kell neki tanácsolni, hogy a kihagyott adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának. Ha a beteg kéthetente kapja a subcutan RoActemra injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül, a kihagyott adagot azonnal be kell adni, és a következő adagot az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban kell megkapnia.

Különleges betegcsoportok

Idősek:

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás:

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A RoActemra-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

Májkárosodás:

A RoActemra-t májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek

A subcutan RoActemra biztonságosságát és hatásosságát az újszülötteknél és a 1 éves kor alatti gyerekeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az adagot csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat. A RoActemra adható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

sJIA betegek

A javasolt adagolás 1 évnél idősebb betegeknél hetente egyszer subcutan 162 mg a 30 kg-os vagy nagyobb testtömegű betegeknél, ill. kéthetente egyszer subcutan 162 mg a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél.

A RoActemra subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

pJIA betegek:

Az ajánlott adagolás a 2 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 162 mg kéthetente egyszer, subcutan adva, a 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél pedig 162 mg háromhetente egyszer, subcutan adva.

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében (sJIA, pJIA)

Amennyiben ez indokolt, az egyidejűleg adott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisát módosítani kell vagy az adagolást le kell állítani, és a tocilizumab adagolását a klinikai állapot értékeléséig meg kell szakítani. Mivel számos olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja az sJIA vagy a pJIA laboratóriumi értékeit, a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról pJIA-ban az adott beteg orvosi vizsgálata alapján kell dönteni.

- **Májenzim eltérések**

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén a RoActemra-kezelést a GPT- és GOT- (ALAT/ASAT) értékek normalizálásáig meg kell szakítani.
A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A RoActemra alkalmazását a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig meg kell szakítani, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- **Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)**

Laborérték (sejtszám × 10⁹/l)	Intézkedés
ANC > 1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5-1	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC >1 × 10 ⁹ /l, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC < 0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
< 50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

A tocilizumab adagolási gyakoriságának laboratóriumi eltérések miatti csökkentését sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A subcutan RoActemra biztonságosságát és hatásosságát sJIA-n vagy pJIA-n kívül, más betegségben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták.

Az iv. gyógyszerformára vonatkozó, rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen az időtartamon belül nem mutatnak javulást.

Kihagyott adagok

Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy hetente egyszer subcutan adandó RoActemra injekció, a kihagyott adagot adja, illetve adassa be magának a következő, eredeti ütemezés szerinti időpontban. Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy kéthetente egyszer subcutan alkalmazandó RoActemra injekció, a kihagyott adagot azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

Ha a pJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy subcutan RoActemra injekciót, a kihagyott adagot azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának. Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napnál hosszabb idő múlva észleli, hogy kihagyott egy subcutan RoActemra injekciót, vagy nem tudja, hogy mikor kell beadnia a RoActemra injekciót, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az alkalmazás módja

A RoActemra subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak a RoActemra-t, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni.

Az előretöltött fecskendőben lévő RoActemra beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található, lásd 6.6 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A RoActemra subcutan gyógyszerformáját nem intravénás alkalmazásra tervezték.

A RoActemra subcutan gyógyszerformáját nem 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekek kezelésére tervezték.

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve RoActemra-val kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor a RoActemra-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie a RoActemra alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például RoActemra) részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a tocilizumab hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutrofilszámra valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket (beleértve az sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő fiatalabb gyermekeket is, akik kevésbé tudják tüneteiket kommunikálni), illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gonдозóit ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálhassák, és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

Tuberkulózis

Minden betegnél, az alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, a RoActemra-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni a RoActemra-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket és az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gonдозóit tájékoztatni kell arról, hogy a RoActemra-kezelés során, illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

Vírus reaktiváció

Vírus reaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

A diverticulitis szövődményei

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket a RoActemra-val kezelt betegek kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). A RoActemra-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérve, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

Túlérzékenységi reakciók

A RoActemra-val összefüggésben súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anaphylaxiát jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi RoActemra-kezelések során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi reakció lép fel, a RoActemra adagolását azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell indítani és a tocilizumab-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

Aktív májbetegség és májkárosodás

A RoActemra-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a máj transzaminázok szintjének emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a RoActemra-t potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitist és sárgaságot figyeltek meg a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a RoActemra-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó, de legfeljebb annak 5-szöröséig emelkedő GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint esetén a RoActemra-kezelést meg kell szakítani.

Hematológiai eltérések

8 mg/ttkg tocilizumab és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocyta-szám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdeni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkeszáma alacsony (vagyis a

vérlemezkeszám $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alatt van). Azoknál a betegeknél, akiknek abszolút neutrofilszáma $0,5 \times 10^9/\text{l}$ alá csökken, vagy thrombocytaszáma $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s és GCA-s betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegeknél a neutrophil- és thrombocytaszámot a második adagolás időpontjában, majd ezt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Lipid paraméterek

A RoActemra-val kezelt betegeknél a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen-index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

A lipid paramétereket a RoActemra-kezelés megkezdése után 4-8 hétig valamennyi betegnél ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Neurológiai zavarok

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. A RoActemra esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

Rosszindulatú daganat

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

Vakcináció

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt RoActemra-val, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a RoActemra-val és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen az idős betegeknél, javasolt a RoActemra-kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a RoActemra-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

Cardiovascularis kockázat

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezők (pl. hypertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

A RoActemra TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A RoActemra együttadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

GCA

A RoActemra monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére, mivel ebben az esetben a hatásszámot még nem igazolták. A glükokortikoidokat orvosi döntés és a gyakorlati irányelvek alapján kell alkalmazni.

sJIA

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknél kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a RoActemra-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív MAS állt fenn.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott RoActemra együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban, az RA-s betegeknél a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a RoActemra clearance-re. A GCA-s betegeknél nem észlelték a kumulatív kortikoszteroid adagnak a RoActemra-expozícióra gyakorolt hatását.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így a RoActemra-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocyttal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A RoActemra normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a tocilizumab egyszeri dózisát követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelhető vagy annál kissé magasabb szintre.

A tocilizumab-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofilin, warfarin, fenpropionon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) miatt a tocilizumabnak a CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a RoActemra tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózis esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Humán vonatkozásban potenciális veszély nem ismert.

A RoActemra-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tocilizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A RoActemra kiválasztódását az anyatejbe átlatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbaagyására vagy a RoActemra kezelés folytatására/abbaagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a RoActemra-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak a RoActemra-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RoActemra kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A biztonságossági profilt 4510, olyan beteg adatai alapján állapították meg, akik klinikai vizsgálatokban RoActemra-kezelésben részesültek. A felnőtt betegek többsége RA-s vizsgálatokban vett részt (n = 4009), míg a többi eredmény a GCA (n = 149), pJIA (n = 240) és sJIA (n = 112) vizsgálatokból származik. A RoActemra biztonságossági profilja ezekben az indikációkban hasonló és egységes volt.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALAT voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A gyógyszer mellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatal követően RoActemra-val szerzett tapasztalatokból származó gyógyszer mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden gyógyszer mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A RoActemra-val kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája

MedDRA Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita fertőzések	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxia (halálos kimenetelű) ^{1,2,3}

MedDRA Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypercholeste- rinaemia*		Hypertriglyceri- daemia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis		
Erbetegségek és tünetek		Hypertonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, nehézlégzés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom, száj kifekélyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus Nagyon ritka: Májelégtelenség
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés, pruritus urticaria		Stevens–Johnson- szindróma ³
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekövesség	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadása helyén fellépő reakciók	Perifériás oedema, túlérzékenységi reakciók		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Máj transzaminázok emelkedése, testtömeg növekedés, összbilirubin emelkedés*		

* a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

¹ Lásd 4.3 pont

² Lásd 4.4 pont

³ Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

Subcutan alkalmazás

RA

A subcutan RoActemra biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrollós, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt RoActemra hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózissal, intravénás RoActemra-val 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A subcutan adagolt RoActemra esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás RoActemra ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak (lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz

képeket gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

A 6 hónapos kontrollos vizsgálati szakasz során az SC-I vizsgálatban az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága 10,1% (64/631) volt a subcutan RoActemra, míg 2,4% (15/631) a subcutan placebo (intravénás csoport) injekció hetente egyszeri adagolása mellett. Ezek az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (erythema, pruritus, fájdalom és haematoma) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Többségük kezelés nélkül megszűnt, és egy esetben sem volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására.

Immunogenitás

Az SC-I vizsgálatban összesen 625, heti 162 mg RoActemra-val kezelt betegnél vizsgálták az anti-RoActemra antitestek jelenlétét a 6 hónapos kontrollos fázis során. Öt betegnél (0,8%) fejlődött ki anti-RoActemra antitest pozitívitás; mind az öt beteg esetében neutralizáló RoActemra ellenes antitestek jelentek meg. Egy betegnél IgE izotípus pozitívitást mutattak ki (0,2%).

Az SC-II vizsgálatban összesen 1434, kéthetente egyszeri 162 mg RoActemra-val kezelt betegnél vizsgálták az anti-RoActemra antitestek jelenlétét a 6 hónapos kontrollos fázis során. Hét betegnél (1,6%) fejlődött ki anti-RoActemra antitest pozitívitás; ezek közül hat (1,4%) beteg esetében neutralizáló RoActemra ellenes antitestek jelentek meg. Négy betegnél IgE izotípus pozitívitást mutattak ki (0,9%).

Az antitestek megjelenése és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között nem figyeltek meg összefüggést.

Hematológiai eltérések

Neutrophilek

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrophilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az $1 \times 10^9/l$ érték alá történő neutrophilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

Thrombocyták

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám $50 \times 10^3 / \mu l$ értékre vagy az alá.

Máj transzaminázok emelkedése

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan heti adagot kapó betegek 6,5%-ánál illetve 1,4%-ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek 19%-ánál tapasztaltak $6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) értéket tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 9%-uknál pedig tartósan emelkedett, $4,1 \text{ mmol/l}$ -es (160 mg/dl) vagy azt meghaladó LDL-koleszterin-szintet.

sJIA(sc)

A subcutan RoActemra biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknek észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknek észlelt mellékhatásokhoz (lásd a fenti Nemkívánatos hatások, mellékhatások részt).

Fertőzések

A subcutan RoActemra-kezelésben részesülő sJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás RoActemra-kezelésben részesülő sJIA-ban szenvedő betegeknél.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az SC vizsgálatban (WA28118) az összes sJIA-s beteg 41,2%-a (21/51) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan RoActemra alkalmazásakor. A leggyakoribb tünet az erythema, a pruritus, a fájdalom és az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók legnagyobb része 1-es fokozatú esemény volt, és mindegyik az injekció beadásának helyén fellépő reakciót nem-súlyos eseményként jelentették, s egyik betegnél sem volt szükség a gyógyszeres kezelés vagy a dózis megszakítására.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban (WA28118) az 51 beteg közül 46 beteget (90,2%) ellenőriztek anti-tocilizumab antitestekre a vizsgálat megkezdésekor és ezen kívül legalább egyszer a vizsgálat megkezdése után. Egy beteg sem volt pozitív anti-tocilizumab antitestre nézve a vizsgálat kezdete után.

Laboratóriumi eltérések

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott RoActemra vizsgálatában (WA28118) az SC RoActemra-val kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a trombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

Az 52 hetes nyílt elrendezésű SC RoActemra vizsgálatában (WA28118) a betegek 23,4%-ánál, illetve 35,4%-ánál tapasztalták az LDL-koleszterin-szint emelkedését a vizsgálat kiindulási értékeihez képest 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, továbbá az összkoleszterinszint emelkedését 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

pJIA (sc)

A subcutan RoActemra biztonságossági profilját 52 pJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. A teljes RoActemra expozíció a pJIA összes expozíciós populációban 184,4 betegév volt az intravénásan, és 50,4 a subcutan adott tocilizumab esetében. A pJIA-ban szenvedő betegeknél megfigyelt biztonságossági profil az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kivételével általában megegyezett a RoActemra ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat). A pJIA-ban szenvedő betegeknél a felnőtt RA-s betegekhez képest nagyobb gyakorisággal tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan RoActemra injekciókat követően.

Fertőzések

A subcutan RoActemra vizsgálatban a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás RoActemra-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknél.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Subcutan adott RoActemra-kezelés esetén a pJIA- ban szenvedő betegek összesen 28,8%-ánál (15/52) tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat. Ezek a reakciók a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek 44%-ánál, míg a 30 kg alatti testtömegű betegek 14,8%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb tünet az erythema, a duzzanat, a hematoma, a fájdalom és a pruritus volt. Az injekció beadásának helyén fellépő összes jelentett reakció nem súlyos, 1. fokozatú esemény volt, és egyik reakció sem igényelte a beteg kezelésből való kileptetését vagy az adagolás megszakítását.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban a betegek 5,8%-ánál (3/52) alakult ki neutralizáló anti-tocilizumab antitest pozitívitas, de súlyos vagy klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció nem lépett fel. Ennek következtében a 3 beteg közül 1 beteg kilépett a vizsgálatból. Az antitestképződés és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között nem figyeltek meg összefüggést.

Laboratóriumi eltérések

A RoActemra teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ -es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegnél sem.

Lipidparaméterek

A subcutan vizsgálatban a vizsgálati a betegek 14,3%-ánál, illetve 12,8%-ánál tapasztaltak a kiindulási értéket meghaladó LDL-koleszterin-szint-emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a kezelés folyamán.

GCA (SC)

A subcutan RoActemra biztonságosságát egy fázis III vizsgálatban (WA28119), 251 GCA-s beteg bevonásával vizsgálták. A RoActemra összes expozíciós populációjában az összes betegév 138,5 volt a 12 hónapos kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat ideje alatt. A RoActemra kezelési csoportokban megfigyelt összesített biztonságossági profil megegyezett a RoActemra ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat).

Fertőzések

A fertőzések/súlyos fertőzéses események aránya egyensúlyban volt a RoActemra-kezelésben hetente részesülő csoport (200,2/9,7 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisu prednizon-kezelésben részesülő (156,0/4,2 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisu prednizon-kezelésben részesülő csoportok (210,2/12,5 esemény 100 betegév alatt) között.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Abban a csoportban, amelyben a RoActemra-t hetente egyszer subcutan alkalmazták, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága összesen 6% (6/100) volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közül egyik sem volt olyan, amit súlyos mellékhatásként jelentettek vagy a kezelés megszakítását igényelte volna.

Immunogenitás

Abban a csoportban, amelyben a RoActemra-t hetente egyszer subcutan alkalmazták, egy betegnél (1,1%, 1/95) alakult ki neutralizáló anti-RoActemra antitest pozitívitas; de IgE izotípus nem alakult ki. Ennél a betegnél nem alakult ki túlérzékenységi reakció vagy az injekció beadásának helyén fellépő reakció.

Hematológiai eltérések

Neutrophilek

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisu prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Thrombocyták

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%,

1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Máj transzaminázszint emelkedés

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során az ALAT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban a betegek 3%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban a betegek 2%-ánál fordult elő, és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél sem fordult elő. A GOT- (ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosa feletti emelkedés a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 1%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportokban egy betegnél sem fordult elő.

Lipidparaméterek

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során, a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban a betegek 34%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l-t (240 mg/dl) tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 15%-ánál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl), vagy azt meghaladó LDL-szintet.

Intravénás alkalmazás

RA

A RoActemra biztonságosságát 5 kettős vak kontrollos, fázis III. vizsgálatban és ezek kiterjesztett időszakában tanulmányozták.

Az *összes kontroll* populáció mindegyik alapvizsgálat kettős vak fázisainak minden betegét tartalmazza, a randomizációtól az adagolási rend első változásáig vagy amíg a vizsgálat el nem éri a 2 évet. A kontrollos periódus négy vizsgálatban 6 hónapig, és egy vizsgálatban 2 évig tartott. A kettős vak kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg RoActemra-t MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg RoActemra-t MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva, és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg RoActemra-t monoterápiában.

Az *összes expozíciós* populáció magában foglal minden beteget, aki legalább egy adag RoActemra-t kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisában. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig, és 1222 beteg 3 évig.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A 6 hónapos, kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban a RoActemra-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációs kezeléseken esetén 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a RoActemra-val kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

Az összes expozíciós populációban a súlyos fertőzések összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők

szerepeltek: pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis. Opportunista fertőzések eseteket is jelentettek.

Interstitialis tüdőbetegség

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak intersticiális tüdőbetegségről (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Gastrointestinalis perforáció

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a RoActemra-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a RoActemra-kezelés során.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációs csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hipertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (összesen 6/3778 betegnél jelentkezett) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a RoActemra-val kezelt 3778 beteg közül 13 betegnél (0,3%) jelentkeztek a RoActemra-val összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második-ötödik tocilizumab infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az intravénás RoActemra-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Összesen 2876 beteget vizsgáltak anti-RoActemra antitestekre vonatkozóan a 6 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A 46 beteg (1,6%) közül, akiknél anti-RoActemra antitestek alakultak ki, 6 betegnél alakult ki orvosiilag jelentős túlérzékenységi reakció, és közülük 5 betegnél volt szükség a kezelés végleges abbahagyására. Harminc beteg (1,1%) esetében neutralizáló antitestek fejlődtek ki.

Hematológiai eltérések

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg RoActemra-val és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A $0,5 \times 10^9/l$ érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek. Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alá a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Máj transzaminázok emelkedése

A 6-hónapos kontrollos vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg RoActemra-val kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A RoActemra monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a RoActemra monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a tocilizumab kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál magasabb indirekt bilirubinszint előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegeknél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határát meghaladó, de annak kétszeresénél nem magasabb értéket, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2-szeresénél magasabb indirekt bilirubinszint emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- és GOT- (ALAT- / ASAT-) értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Lipidparaméterek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a RoActemra-val kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartósan emelkedett, 6,2 mmol/l-es vagy annál magasabb összkoleszterinszintet, és 15%-uknál tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es vagy annál magasabb LDL-koleszterin-szintet. A lipidparaméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Rosszindulatú daganatok

A klinikai adatok nem elégségesek a RoActemra expozíciót követően kialakuló rosszindulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A RoActemra túladagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túladagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg adagot kapott intravénásan. Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg adag beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressív szerek, interleukin inhibitorok ATC kód: L04AC07

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásoz betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokban a CRP, vérszécsüllyedés (We), a szérum amiloid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a RoActemra-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a RoActemra az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A RoActemra-val kezelt betegeknek a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Ehhez hasonlóan, a WA28119 protokollszámú GCA-s klinikai vizsgálatban a CRP és ESP gyors csökkenését figyelték meg a vörösvértetek átlagos hemoglobinkoncentrációjának enyhe emelkedése mellett. Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő RoActemra dózist kaptak intravénásan és 81-től 162 mg-ig terjedő dózist subcutan, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 2.-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrophilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt.

A betegeknek az abszolút neutrofilszám az egészségesek esetében tapasztalható hasonló csökkenést mutatott a RoActemra beadását követően (lásd 4.8 pont).

Subcutan alkalmazás

RA

Klinikai hatásosság

A subcutan adagolt RoActemra hatásosságát az RA jeleinek és tüneteinek mérséklésében valamint a radiológiai válasz vonatkozásában két randomizált, kettős vak, kontrolllos, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I. vizsgálatban (SC-I) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai szerint mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább négy érzékeny és négy duzzadt ízület volt. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD-kezelésben is részesült. A II. vizsgálatban (SC-II) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR

kritériumai alapján mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt.

A 4 hetente egyszer adott 8 mg/ttkg intravénás kezelésről hetente egyszeri 162 mg subcutan terápiára történő váltás megváltoztatja a tocilizumab expozíciót a betegekben. Ennek mértéke a beteg testtömegétől függően különbözik (emelkedik könnyű testtömegű betegeknél és csökken nehéz testtömegű betegeknél), de a klinikai hatás megegyezik az intravénás formával kezelt betegeknél megfigyelt hatással.

Klinikai válasz

Az SC-I vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékelték, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. Az SC-I vizsgálatban 1262 beteget randomizáltak 1:1 arányban hetente egyszeri 162 mg subcutan RoActemra vagy négyhetente adott, 8 mg/ttkg dózisú intravénás RoActemra-kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva. A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. hétre ACR20 választ elérő betegek arányában mutatkozó különbség volt. Az SC-I vizsgálat eredményei az 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat ACR válaszok a 24. héten az SC-I vizsgálatban (betegek százaléka)

	SC-I ^a	
	162 mg sc. TCZ hetente + DMARD n = 558	8 mg/ttkg iv. TCZ + DMARD n = 537
ACR20 – 24. hét	69,4%	73,4%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 – 24. hét	47,0%	48,6%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 – 24. hét	24,0%	27,9%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = protokoll szerinti populáció

Az SC-I vizsgálatban a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) 6,6 ill. 6,7 volt a subcutan ill. az intravénás karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,5 pontos, szignifikáns csökkenését (átlagos javulását) figyelték meg a kiinduláshoz képest mindkét kezelési karon, és a DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya is hasonlóan alakult a subcutan (38,4%) és az intravénás (36,9%) karon.

Radiológiai válasz

A subcutan adagolt RoActemra-kezelésre kialakult radiológiai választ egy kettős vak, kontrollós, multicentrikus aktív RA-s betegek körében végzett vizsgálatban értékelték (SC-II). Az SC-II vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékelték, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. A vizsgálatban olyan, 18 évesnél idősebb, ak ACR kritériumai szerint diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt. Az SC-II vizsgálatban 656 beteget randomizáltak 2:1 arányban kéthetente adott, 162 mg-os subcutan RoActemra vagy placebo kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva.

Az SC-II vizsgálatban a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a van der Heijde szerint módosított teljes Sharp index (mTSS) átlagos pontértékének kiinduláshoz képest bekövetkező változásával fejezték ki. A 24. héten a strukturális károsodás gátlását igazolták, a radiológiai progresszió mértéke a placebóval összehasonlítva szignifikánsan kisebb volt a subcutan RoActemra-val kezelt betegek körében (átlagos mTSS: 0,62 versus 1,23, $p=0,0149$ (van Elteren)). Ezek az eredmények megfelelnek az intravénás RoActemra-val kezelt betegeknél megfigyelteknek.

Az SC-II vizsgálatban a 24. héten az ACR20 választ elérő betegek aránya 60,9%, az ACR50 választ elérő betegek aránya 39,8% és az ACR70 választ elérő betegek aránya 19,7% volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegeknél míg ugyanezek az értékek a placebóval kezelt betegeknél a következők voltak: ACR20 válasz 31,5%, ACR50 válasz 12,3% és az ACR70 válasz 5,0%. A betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) a kiinduláskor 6,7 volt a subcutan ill. 6,6 volt a placebo karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,1 pontos, szignifikáns csökkenését figyelték meg a kiinduláshoz képest a subcutan karon és 1,7 pontos csökkenést a placebo karon, illetve a $DAS28 < 2,6$ értéket elérő betegek aránya 32,0% volt a subcutan karon és 4,0% a placebo karon.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

Az SC-I vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten 0,6 volt mind a subcutan, mind az intravénás karon. A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya szintén hasonlóan alakult a subcutan (65,2%) és az intravénás (67,4%) karon, az arányok vonatkozásában -2,3%-nyi súlyozott eltéréssel (95%-os CI -8,1; 3,4). Az SF-36 mentális egészséget tükröző alskálánál elért pontszám a kiindulástól a 24. hétig átlagosan 6,22 ponttal, ill. 6,54 ponttal változott a subcutan ill. az intravénás karon, és hasonló változás volt megfigyelhető a kérdőív fizikai komponensét illetően is, ahol az átlagos változás 9,49 pont volt a subcutan ill. 9,65 pont az intravénás karon.

Az SC-II vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten szignifikánsan nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegeknél (0,4), mind a placebo karon (0,3). A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegeknél (58%) mint a placebo karon (46,8%). Az SF-36 kérdőívet tekintve, a mentális egészséget és a fizikai komponenst tükröző alskálánál elért pontszámok átlagos változásai szignifikánsan nagyobbak voltak a subcutan RoActemra csoportban (6,5 és 5,3), mint a placebo csoportban (3,8 és 2,9).

sJIA (sc)

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot (WA28118) végeztek sJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekeken a RoActemra megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilokat eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a RoActemra-t, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek ($n = 26$) 162 mg RoActemra-t kaptak hetente egyszer, a 30 kg alatti testtömegű betegek ($n = 25$) pedig 162 mg RoActemra-t kaptak 10 naponta egyszer ($n = 8$) vagy 2 hetente egyszer ($n = 17$) 52 héten keresztül. Ebből az 51 betegből 26 (51%) nem kapott még korábban RoActemra-kezelést, míg 25 (49%) intravénás RoActemra-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan RoActemra-kezelésre.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan RoActemra a tocilizumab-kezelésben korábban nem részesült betegeknél javított minden feltáró hatásossági paramétert, beleértve a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71-t, azoknál a betegeknél pedig, akik intravénás RoActemra-ról subcutan RoActemra kezelésre tértek át, fenntartotta a feltáró hatásossági

paramétereket a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb) testtömegcsoportban.

pJIA (sc)

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot végeztek pJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekeken a RoActemra megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilokat eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 25) 162 mg RoActemra-t kaptak 2 hetente, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 27) pedig 162 mg RoActemra-t kaptak 3 hetente 52 héten keresztül. Ebből az 52 betegből 37 (71%) nem kapott még korábban RoActemra-kezelést, míg 15 (29%) intravénás RoActemra-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan RoActemra-kezelésre.

A 30 kg alatti testtömegű betegeknek a 3 hetente adott subcutan 162 mg RoActemra, és a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek a kéthetente adott subcutan 162 mg RoActemra biztosítja azt a farmakokinetikai expozíciót és azokat a farmakodinámiai válaszokat, amelyek olyan hatásossági és biztonságossági eredményeket tesznek lehetővé, melyek hasonlóak a pJIA-kezelésre engedélyezett intravénás RoActemra-kezelésekkel kapott eredményekhez.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan RoActemra a RoActemra-kezelésben korábban nem részesült betegeknek javította a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 középértékét, és azoknál a betegeknek pedig, akik intravénás RoActemra-ról subcutan RoActemra kezelésre tértek át, fenntartotta a JADAS-71 középértékét a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb) testtömegcsoportban.

GCA (sc)

Klinikai hatásosság

A RoActemra hatásosságát és biztonságosságát a GCA-s betegekkel végzett WA28119 számú, fázis III, randomizált, kettős vak, placebokontrollos pivotális vizsgálatban értékelték.

Kettőszázötvenegy (251) újonnan diagnosztizált vagy relapszált GCAs beteget vontak be a vizsgálatba, akik a négy vizsgálati kar valamelyikére lettek beválasztva. A vizsgálat egy 52 hetes vak kezelési időszakból (1. szakasz) és egy azt követő 104 hetes nyílt, kiterjesztett kezelési időszakból (2. szakasz) állt. A 2. szakasz célja az volt, hogy leírja az 52 hetes RoActemra-kezelés hosszú távú biztonságosságát és hatásosságának fennmaradását, hogy megállapítsa a relapszusok arányát, a RoActemra-kezelés szükségességét az 52 hetes kezelés után, és hogy információt adjon a RoActemra lehetséges hosszú távú szteroid-csökkentést lehetővé tevő hatásáról.

A RoActemra két subcutan dózisát (162 mg hetente és 162 mg kéthetente) hasonlították össze két különböző placebo kontrollcsoportjával 2:1:1:1 arányban randomizálva.

Minden beteg glükokortikoid háttérkezelést (prednizon) kapott. Mindegyik RoActemra-val kezelt csoportban és egy placeboval kezelt csoportban ezt egy 26 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, míg a másik, placeboval kezelt csoportban ezt egy 52 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, annak érdekében, hogy a tervezés minél inkább összhangban legyen a standard gyakorlattal.

A glükokortikoid terápia időtartama a szűrés ideje alatt és a RoActemra (vagy placebo) kezelés elkezdése előtt hasonló volt a 4 kezelési csoportban (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A kortikoszteroid-kezelés időtartalma a szűrés ideje alatt a WA28119 vizsgálatban

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 51	RoActemra 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 100	RoActemra 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 49
Időtartam (napok)				
Átlag (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

Az elsődleges hatásossági végpont teljesült, amelyet az 52. héten szteroidmentes tartós remissziót elérő betegek aránya alapján értékelték, a RoActemra plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (4. táblázat).

A fő másodlagos hatásossági végpont is, amely szintén teljesült, az 52. héten tartós remissziót elérő betegek arányán alapszik: a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (lásd 4. táblázat).

Az 52. héten szteroidmentes tartós remisszió elérése tekintetében a RoActemra-nak kedvező, statisztikailag szignifikáns, superior terápiás hatása volt megfigyelhető a placebóval szemben, a RoActemra plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjában, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával.

A 4. táblázat azoknak a betegeknek a százalékarányát mutatja, akik tartós remissziót értek el az 52. héten.

Másodlagos végpontok

A GCA első fellángolásáig eltelt idő értékelése azt mutatta, hogy szignifikánsan kisebb a kockázata a fellángolásnak a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben, és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoporttal, valamint a kéthetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportot, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő csoporttal (amikor az összehasonlítást 0,01 szignifikancia-szinten végezték). A RoActemra subcutan heti adagolása a GCA fellángolás kockázatának szintén klinikailag jelentős csökkenését mutatta, a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő, a vizsgálatba való belépéskor relapszáló GCA-s betegekhez, valamint azokhoz képest, akiknél újonnan diagnosztizálták a betegséget (lásd 4. táblázat).

Kumulatív glükokortikoid dózis

Az 52. heti kumulatív prednizon dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a két RoActemra csoportban, mint a két placebo csoportban (lásd 4. táblázat). Egy külön elemzésben, amelyet olyan betegek adataival készítettek, akik az első 52 hét alatt a GCA fellángolásakor prednizon-mentőterápiát kaptak, a kumulatív prednizon dózis nagy eltérést mutatott. A mentőterápiában részesülő betegek medián dózisa a hetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportban 3129,75 mg, míg a kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportban 3847 mg volt. Mindkét érték jelentősen alacsonyabb, mint a placebo plusz 26 hétig és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban, ahol ez az érték sorrendben 4023,5 mg és 5389,5 mg volt.

4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=51	RoActemra 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=100	RoActemra 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n=49
Elsődleges végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Legfontosabb másodlagos végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Egyéb másodlagos végpontok				
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újjonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újjonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A		
Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)				
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

Feltáró jellegű végpontok				
Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét [§]				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Átlag (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

*p<0,0001

**p<0,005 (Az elsődleges és legfontosabb másodlagos tesztek szuperioritásának szignifikanciájára vonatkozó küszöbérték)

***leíró p-érték $\leq 0,005$

**** **Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy süllyedés >30 mm/h** – a prednizon dózisának növelése szükséges.

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

Tartós remisszió: remisszió a 12. héttől az 52. héttig – A betegeknél be kell tartani a prednizon protokollban előírt, fokozatosan csökkenő dózisban történő adagolását.

¹ a klinikai remisszió és a betegség első fellángolása között eltelt idő analízise (napokban)

² p-érték, amelyet a Van Elteren-elemzés alapján állapítottak meg a nem parametrikus adatokra[§] statisztikai elemzéseket nem végeztek

N/A=nem alkalmazható

HR (Hazard Ratio)=relatív házárd

CI=konfidenciaintervallum

Az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A WA28119 vizsgálatban, az SF-36 eredmények összpontszámait elkülönítették fizikális és a mentális komponensekre (sorrendben PCS és MCS). A fizikai komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten magasabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente Roactemra-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben 4,10; 2,76], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét: -0,28, placebo plusz 52 hét: -1,49], ugyanakkor statisztikailag szignifikáns különbséget csak a RoActemra-kezelésben hetente plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport (5,59; 99%-os CI: 8,6; 10,32) közötti összehasonlítás mutatott (p = 0,0024). A mentális komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten mindkét, a hetente és kéthetente Roactemra-kezelésben részesülő csoportban magasabb volt [7,28; 6,12 sorrendben], mint a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban [2,84] (noha a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns [p = 0,0252 a kezelésben hetente részesülő csoportban, p=0,1468 a kezelésben kéthetente részesülő csoportban]) és hasonló volt a 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban is [6,67].

A betegség aktivitását a betegek állapotáról alkotott általános 0-100 mm beosztású vizuális analóg skála (VAS) segítségével értékelték. A kiindulási értékhez viszonyított átlag változás az 52. héten a betegek általános vizuális analóg skáláján alacsonyabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben: -19,0; -25,3], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét -3,4; placebo plusz 52 hét -7,2], ugyanakkor a placebohoz képest csak a hetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget [placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő adag p=0,0059, és placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő adag p = 0,0081].

A (FACIT – Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale) Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőív – Fáradtság moduljának kiindulási értékhez viszonyított változás pontértékeit az 52. héten minden csoportra vonatkozóan kiszámították. Az átlagos [SD] pontszámok változásai a következők voltak: a hetente RoActemra-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 5,61 [10,115], a kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 1,81 [8,836], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,26 [10,702] és a placebo plusz 52 hét csoportban -1,63 [6,753].

Az EQ5D (EuroQol five dimensions questionnaire, Életminőséget értékelő általános kérdőív) kérdőív kiindulási értékeihez viszonyított változás az 52. héten a hetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,10 [0,198], a kéthetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,05 [0,215], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,07 [0,293] és a placebo plusz 52 hét csoportban -0,02 [0,159] volt.

A magasabb pontértékek javulást jeleznek mind a FACIT – Fáradtság modulja, mind az EQ5D kérdőív esetében is.

Intravénás alkalmazás

RA

Klinikai hatásosság

A RoActemra hatásosságát a rheumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V. vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív rheumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékelték, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg RoActemra adagot kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg RoActemra-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg RoActemra-kezelést a 2. évben. A 24. heti elsődleges végpont az ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott rheumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg RoActemra-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoportéhoz hasonlítva (5. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg RoActemra jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, rassztól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához

szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg RoActemra adaggal kezelt betegeknél minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5 – 6,8 volt. A RoActemra-val kezelt betegeknél szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1 – 3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3 – 2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a RoActemra-val kezelt betegeknél (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg tocilizumab és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg tocilizumabbal és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%-kal) a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

5. táblázat ACR válaszok a placebo / MTX / DMARD kontrolllos vizsgálatokban (Betegek százaléka)

Hét	I. vizsgálat AMBITION		II. vizsgálat LITHE		III. vizsgálat OPTION		IV. vizsgálat TOWARD		V. vizsgálat RADIATE	
	TCZ 8 mg/ttkg	MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/ttkg+ 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 - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer

** - p<0,01, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

*** - p<0,0001, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

Jelentős klinikai válasz

A RoActemra és MTX kombinációjával történő 2 éves kezelés után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

Radiológiai válasz

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknek a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a RoActemra-val kezelt betegeknek a kontrollcsoporthoz hasonlítva (6. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a RoActemra-val és MTX-szel kezelt betegeknek. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp-Genant indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel ($p < 0,0001$) kezelt betegeknek, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

6. táblázat Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban

	PBO + MTX (+TCZ a 24. héttől) n = 393	TCZ 8 mg/ttkg + MTX n = 398
Teljes Sharp-Genant index	1,13	0,29*
Eróziós pontszám	0,71	0,17*
JSN pontszám	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ízületi rés szűkület (Joint space narrowing)

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

Egy év RoActemra és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál ($n = 348$) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknek ez 67% volt ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; $n=353$). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; $n=271$) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A RoActemra-val kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiajának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámában RoActemra-val kezelt betegeknek a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

Hemoglobin-szintek

A 24. héten a RoActemra alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg ($p < 0,0001$). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

RoActemra és adalimumab összehasonlítása monoterápiában

A VI. (WA19924) számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a RoActemra monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékelték, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A RoActemra kar betegek 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) RoActemra infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcután (sc.) placebo injekciót. Az

adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg RoActemra-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (7. táblázat).

7. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(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
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^aa p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartamára korrigált, valamennyi folyamatos végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multiplicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a RoActemra-nál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (RoActemra 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A RoActemra-karon a mellékhatások hasonló típusúak voltak a RoActemra már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A RoActemra karon fertőzéseket és parazita fertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a GPT- vagy GOT- [ALAT-, ASAT-] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a RoActemra esetében. A RoActemra karon négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karon két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A RoActemra karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karon öt (3,1%) betegnél emelkedett az ALAT szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a RoActemra kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A tocilizumab karon megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a RoActemra ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszer mellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A RoActemra farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. A RoActemra elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A RoActemra farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a RoActemra szérumszintjétől, a RoActemra felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérumszintjétől

függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelenése között.

RA

Intravénás alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás RoActemra infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan tocilizumabot kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag \pm SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg RoActemra-ra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μ g/ml, legalacsonyabb koncentráció (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml és legmagasabb koncentráció (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, az AUC-re és a C_{\max} -ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A C_{\min} -ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a C_{\max} tekintetében az első adag után, míg az AUC- ill. C_{\min} -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A RoActemra-ra vonatkozó AUC, C_{\min} és C_{\max} érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a RoActemra becsült átlag (\pm SD) dinamikus egyensúlyi AUC, C_{\min} és C_{\max} értéke 50000 ± 16800 μ gh/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, és $226 \pm 50,3$ μ g/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb RoActemra koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb RoActemra dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti RoActemra dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72 l, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 l volt.

Elimináció

Intravénás adás után a RoActemra eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A RoActemra össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke 9,5 ml/h volt. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis RoActemra koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb RoActemra koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearance-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

A RoActemra felezési ideje ($t_{1/2}$) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4-hetente adott 8 mg/ttkg adag után az effektív $t_{1/2}$ az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

Linearitás

A RoActemra farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a C_{\min} tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg adag után. A C_{\max} dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg adag után a becsült AUC 3,2-szerese és a C_{\min} 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552 rheumatoid arthritisben szenvedő, hetente egyszeri 162 mg-os subcutan, kéthetente egyszeri 162 mg-os subcutan ill. 4 hetente adott, 4 vagy 8 mg/ttkg-os dózisú intravénás tocilizumabbal 24 héten át kezelt beteg adataiból állítottak össze.

A RoActemra farmakokinetikai paramétereit az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózissal vonatkozó dinamikus egyensúlyi $AUC_{1\text{ hét}}$, C_{\min} és C_{\max} becslési átlagai ($\pm SD$) a következők voltak: 7970 ± 3432 h $\mu\text{g/ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$, ill. $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. Az AUC -ra, C_{\min} -ra és C_{\max} -ra vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC , a C_{\min} és a C_{\max} tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózissal vonatkozó egyensúlyi RoActemra $AUC_{2\text{ hét}}$, C_{\min} és C_{\max} becslési átlagai ($\pm SD$) a következők voltak: 3430 ± 2660 h $\mu\text{g/ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/ml}$, ill. $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$. Az AUC -ra, C_{\min} -ra és C_{\max} -ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a C_{\min} tekintetében 12 hét után, míg a C_{\max} értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknek történő subcutan adagolást követően a RoActemra maximális plazma koncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki (t_{\max} értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknek subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a tényleges felezési idő ($t_{1/2}$) legfeljebb 13 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, ill. 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

sJIA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját sJIA-s betegeknek populáció-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket, 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezelték 2 hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezelték 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelték hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelték 10 naponta egyszer vagy 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a RoActemra subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti.

Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a RoActemra subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

8. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becslési átlaga $\pm SD$, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ban subcutan dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg	162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulációs C_{\max}	3,66	1,88
Akkumulációs C_{\min}	4,39	3,21
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 vagy 2 hét a két testtömegcsoport eltérő subcutan adagolása szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90% -át elérték a 12. hétre mind a hetente, mind a kéthetente egyszeri subcutan 162 mg adagolási sémával.

Felszívódás

Az sJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, és a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása sJIA-s betegeknél 95%-nak bizonyult.

Eloszlás

Az sJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A toclizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknél. Az sJIA-s betegeknél subcutan alkalmazás mellett a RoActemra effektív $t_{1/2}$ értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

pJIA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját pJIA-ban szenvedő betegeknél populációs farmakokinetikai elemzéssel határozták meg, melyet 237 beteg adatain végeztek, akik négyhetente egyszer intravénásan adott 8 mg/ttkg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy négyhetente egyszer intravénásan adott 10 mg/ttkg (30 kg alatti testtömegű betegek), vagy kéthetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy háromhetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg alatti testtömegű betegek) kezelésben részesültek.

9. táblázat: a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga \pm SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban a subcutan dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	Kéthetente egyszer 162 mg \geq 30 kg	Háromhetente egyszer 162 mg 30 kg alatt
C_{max} (μ g/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} (μ g/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
$C_{\text{átlag}}$ (μ g/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akkumulációs C_{max}	1,72	1,32
Akkumulációs C_{min}	3,58	2,08
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 hét vagy 3 hét a subcutan dózisok esetében

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 12. héten a 10 mg/ttkg dózis esetében (30 kg alatti testtömeg), illetve a 16. héten a 8 mg/ttkg dózis esetében (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg). Subcutan adagolás esetén a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el a 12. hétre mind a kéthetente egyszeri, mind a háromhetente egyszeri 162 mg dózis esetében.

Felszívódás

A pJIA-s betegeknél subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása pedig pJIA-s betegeknél 96%-nak bizonyult.

Eloszlás

A pJIA-s pediátriai betegeknél a centrális megoszlási térfogat 1,97 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,03 l, amely 4,0 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A pJIA-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai azt mutatták, hogy a testméret hatással van a lineáris clearance-re, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 9. táblázat).

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a RoActemra effektív $t_{1/2}$ értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és értéke 6,25 ml/h volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az eliminációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

GCA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai modell alapján egy adatbázis elemzésének segítségével határozták meg, melyet 149 GCA-s, hetente egyszer subcutan 162 mg-os, vagy kéthetente egyszer subcutan 162 mg-os kezelésben részesülő beteg adataiból állítottak össze. A kidolgozott modell struktúrája azonos a korábban az RA-s betegek adataiból kidolgozott populációs farmakokinetikai modell struktúrájával (lásd 10. táblázat).

10. táblázat. a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga \pm SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, GCA-ban subcutan dózis alkalmazása után

Tocilizumab PK paraméterei	Subcutan	
	162 mg kéthetente	162 mg hetente
C_{max} (μ g/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} (μ g/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{átlag}}$ (μ g/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akkumulációs C_{max}	2,18	8,88
Akkumulációs C_{min}	5,61	9,59
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 hét vagy 1 hét a két SC adagolási séma esetén

A RoActemra heti adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot profilja majdnem egyenes volt, nagyon kicsi ingadozással a minimális és a maximális értékek között, míg a RoActemra kétheti adagolása esetén lényeges ingadozások voltak. A dinamikus egyensúlyi állapotot (AUC_{τ}) körülbelül a betegek 90%-a a 14. héten érte el a kéthetente kezelésben részesülő csoportban és a 17. héten a hetente kezelésben részesülő csoportban.

A jelenlegi farmakokinetikai jellemzés alapján RoActemra minimális koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapotban 50%-kal volt magasabb ebben a populációban, mint az RA populáció nagy adatbázisából származó átlagos koncentrációk átlaga. Ezeknek a különbségeknek az oka ismeretlen. A farmakokinetikai különbségeket nem kísérik jelentős farmakodinamikai paraméter-eltérések, így annak klinikai jelentősége ismeretlen.

A GCA-s betegeknél, magasabb expozíció volt megfigyelhető az alacsonyabb testtömegű betegeknél. A heti 162 mg dózis adagolásakor, a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ értéke 51%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és

100 kg között volt. A minden második héten 162 mg dózissal történő kezelésnél a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ értéke 129%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegekénél, mint azoknál a betegekénél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n=7).

Felszívódás

GCA-s betegekénél, subcutan adagolást követően a felszívódási $t_{1/2}$ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A T_{max} medián értéke a RoActemra heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

GCA-s betegekénél a centrális megoszlási térfogat 4,09 l, a perifériális megoszlási térfogat 3,37 l volt, amelynek következtében a megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 7,46 l.

Elimináció

A RoActemra teljes clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance értékeiből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai elemzés során számították ki mint jellemzőt, értéke 6,7 ml/h volt GCA-s betegekénél.

GCA-s betegekénél dinamikus egyensúlyi állapotban a RoActemra effektív $t_{1/2}$ 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegekénél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a RoActemra teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív $t_{1/2}$ érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paramétereinek becsléséből számították ki.

Különleges populációk

Vesekárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás a RoActemra farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. Az RA-s és GCA-s populáció farmakokinetikai analízisben résztvevő betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin clearance Cockcroft–Gault-képlet szerint) nem befolyásolta a RoActemra farmakokinetikáját.

A GCA-s vizsgálatokban részt vevő betegek körülbelül egyharmada szenvedett enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban a vizsgálatba való belépéskor (becsült kreatinin clearance 30-59 ml/perc). A RoActemra expozíciójára kifejtett hatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegekénél.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás RoActemra farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban.

Kor, nem és etnikai hatások: az RA-s és GCA-s betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolta a RoActemra farmakokinetikáját.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredménye megerősítette, hogy a testméret az egyetlen kovariáns, melynek észrevehető hatása van a RoActemra farmakokinetikájára, beleértve az eliminációt és a felszívódást is, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 8. és 9. táblázat).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási potenciálja.

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptózis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a RoActemra-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a RoActemra-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban RoActemra-t adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a RoActemra között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

A RoActemra cynomolgus majmokonál megfigyelt nem-klinikai biztonságossági tulajdonságai alapján nincs különbség az intravénás és a subcutan adagolási mód között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
L-arginin/L-arginin-hidroklorid
L-metionin
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel. A fecskendőt merev tűvédő sapka (elasztomer zárósapka polipropilén külső borítással) és dugattyú (fluororezinnel bevont butilgumi) zárja le.

Egy csomag 4 előretöltött fecskendőt, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (3x4) előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A RoActemra biztonsági tűvédő eszközben rögzített, egyszer használatos előretöltött fecskendőként kerül forgalomba. Miután az előretöltött fecskendőt kivette a hűtőszekrényből, várjon 25-30 percet a RoActemra beadása előtt, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre (18 °C – 28 °C) melegedhessen. Az előretöltött fecskendőt nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 5 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, ki kell azt dobni egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ha a tű beszúrása után nem tudja benyomni a tolórudat, ki kell dobni az előretöltött fecskendőt egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelen ill. enyhén sárgás színtől eltérően elszíneződött, vagy az előretöltött fecskendő bármely része sérültnek látszik.

Az előretöltött fecskendőben lévő RoActemra beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. január 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött injekciós toll 162 mg RoActemra-t (tocilizumabot) tartalmaz 0,9 ml oldatban.

A RoActemra a G1 immunglobulin alosztályba tartozó (IgG1), a szolubilis és membránhoz kötött interleukin-6 receptorok ellen irányuló rekombináns, humanizált anti-humán monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (ACTPen).

Színtelen vagy enyhén sárgás oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott:

- a súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal.
- közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik vagy nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistákkal történő kezelésre.

Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra metotrexáttal kombinációban adva a röntgennel történő mérések alapján csökkentette az ízületi károsodás progressziójának ütemét és javította a fizikai funkciókat.

A RoActemra olyan 12 éves vagy annál idősebb, aktív szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben (sJIA) szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik nem reagáltak megfelelő módon, az előzőleg alkalmazott, nem-szteroid gyulladásgátlókkal és szisztémás kortikoszteroidokkal végzett kezelésre (lásd 4.2 pont).

A RoActemra adható önmagában (ha metotrexát intolerancia áll fenn vagy a metotrexát-kezelés nem alkalmazható), vagy metotrexáttal kombinálva.

A RoActemra metotrexáttal kombinációban alkalmazva polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA, reuma faktor pozitív vagy negatív és kiterjedt oligoarthritis) kezelésére javallott olyan 12 éves vagy idősebb betegeknél, akik nem reagáltak megfelelő módon az előzőleg alkalmazott metotrexát-kezelésre (lásd 4.2 pont).

A RoActemra monoterápiában is alkalmazható metotrexát intolerancia esetén, vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

A RoActemra felnőtt betegeknél óriássejtes arteritis (GCA) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A subcutan tocilizumabot egyszer használatos előretöltött injekciós tollal kell beadni. A kezelést csak az RA, sJIA, pJIA és/vagy GCA diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

Az előretöltött injekciós toll nem használható 12 évesnél fiatalabb gyermek kezelésére, mivel a vékonyabb subcutan szövetréteg miatt az esetleges intramuscularis injektálás kockázata fennáll. Az első injekciót szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. A beteg vagy a szülő/ gondviselő csak akkor adhatja be a RoActemra-t, ha az orvos ezt helyénvalónak tartja, és a beteg beleegyezik a szükség szerinti orvosi kontrollvizsgálatba, illetve a beteg vagy a szülő/ gondviselő az injekció megfelelő beadásának technikájára vonatkozó oktatásban részesült.

Azoknak a betegeknek, akik az intravénás tocilizumab-terápiáról a subcutan adagolásra térnek át, az első subcutan dózist a következő tervezett intravénás dózis idején kell beadni szakképzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

Minden betegnek, aki RoActemra-kezelésben részesül, Betegfigyelmeztető kártyát kell kapnia.

Meg kell győződni afelől, hogy a beteg vagy a szülő/gondviselő alkalmas a subcutan úton történő otthoni alkalmazásra, továbbá a betegeket vagy a szülő/gondviselőt figyelmeztetni kell, hogy tájékoztassák az egészségügyi szakembert a következő dózis beadása előtt, ha allergiás reakció tüneteit észlelik. Súlyos allergiás reakcióra utaló tünetek jelentkezése esetén a betegek azonnal forduljanak orvoshoz (lásd 4.4 pont).

Adagolás

RA

A javasolt adag 162 mg hetente egyszer, subcutan adva.

Korlátozott számú adat áll rendelkezésre a betegek RoActemra intravénás gyógyszerformájáról a fix dózisú subcutan RoActemra-ra történő átállítására vonatkozóan. A heti egyszeri adagolási intervallum követendő.

Az intravénásról a subcutan gyógyszerformára átálló betegek az első subcutan dózist az eredeti ütemezés szerint soron következő intravénás adag helyett kell, hogy beadják, megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett.

GCA

A javasolt adag 162 mg hetente egyszer, subcutan adva, glükokortikoidok fokozatosan csökkenő adagokban történő alkalmazásával kombinálva. A glükokortikoidok elhagyását követően a RoActemra alkalmazható önmagában is. A RoActemra monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére (lásd 4.4 pont).

A GCA krónikus jellegére való tekintettel az 52 héten túli kezelést a betegség aktivitása, a kezelőorvos mérlegelése és a beteg választása kell, hogy vezérelje.

RA és GCA

Laboratóriumi eltérések esetén szükséges dózismódosítások (lásd 4.4 pont)

- Májenzim eltérések

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorosa	<p>Az együtt adott DMARD-ok (RA) vagy az immunmodulánsok (GCA) adagját módosítani kell, amennyiben ez lehetséges.</p> <p>Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén a RoActemra adagolásának gyakoriságát csökkenteni kell kéthetente egyszeri, injekcióra, vagy a RoActemra kezelést meg kell szakítani az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (GOT vagy ASAT) normalizálódásáig.</p> <p>A kezelés újraindítása esetén az injekciót hetente vagy kéthetente kell beadni, ahogy klinikailag indokolt.</p>
A normálérték felső határának 3 – szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse	<p>A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.</p> <p>A normálérték felső határának háromszorosát folyamatosan meghaladó növekedés esetén (amit ismételt mérések igazolnak, lásd 4.4 pont) a RoActemra-kezelést fel kell függeszteni.</p>
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van.

Laborérték (sejtszám $\times 10^9/l$)	Intézkedés
ANC >1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 – 1	<p>A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani.</p> <p>Ha az ANC növekedése $>1 \times 10^9/l$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni, kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.</p>
ANC <0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $>100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni kéthetente történő adagolással, majd, ha ez klinikailag indokolt, a dózis heti egyszeri injekcióra emelhető.
<50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni.

RA és GCA

Kihagyott adagok

Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó subcutan RoActemra injekciót, azt kell neki tanácsolni, hogy a kihagyott adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának. Ha a beteg kéthetente kapja a subcutan RoActemra injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül, a kihagyott adagot azonnal be kell adni, és a következő adagot az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban kell megkapnia.

Különleges betegcsoportok

Idősek:

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás:

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A RoActemra-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén (lásd 5.2 pont). Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges.

Májkárosodás:

A RoActemra-t májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek

A subcutan RoActemra biztonságosságát és hatásosságát gyermekek esetében, az újszülött kortól a 1 évesnél fiatalabb korúakig nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A dózist csak akkor szabad változtatni, ha a beteg testtömege idővel következetes változást mutat. A RoActemra adható önmagában vagy metotrexáttal kombinálva.

sJIA betegek

A javasolt adagolás 12 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél hetente egyszer subcutan 162 mg, ill. 12 évnél idősebb, 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél kéthetente egyszer subcutan 162 mg.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad 12 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni.

A RoActemra subcutan alkalmazásakor a beteg testtömegének legalább 10 kg-nak kell lennie.

pJIA betegek:

Az ajánlott adagolás a 12 évnél idősebb, 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél 162 mg kéthetente egyszer, subcutan adva, ill. 12 évnél idősebb, 30 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél pedig 162 mg háromhetente egyszer, subcutan adva.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad 12 évesnél fiatalabb gyermekek kezelésére alkalmazni.

Dózismódosítások a laboratóriumi eltérések következtében (sJIA, pJIA)

Amennyiben ez indokolt, az egyidejűleg adott metotrexát és/vagy egyéb gyógyszerek dózisékat módosítani kell vagy az adagolást le kell állítani, és a tocilizumab adagolását a klinikai állapot értékeléséig meg kell szakítani. Mivel számos olyan társbetegség van, amely befolyásolhatja az sJIA-s vagy a pJIA-s betegek laboratóriumi értékeit, a tocilizumab-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról az adott beteg orvosi vizsgálata alapján kell dönteni.

- **Májenzim eltérések**

Laborérték	Intézkedés
A normálérték felső határát meghaladja, de legfeljebb annak 3-szorososa	Az együtdadott metotrexát dózisékat módosítani kell, amennyiben ez indokolt. Az ebbe a tartományba eső, folyamatosan emelkedett enzimszint esetén a RoActemra-kezelést a GPT- és GOT- (ALAT/ASAT) értékek normalizálódásáig meg kell szakítani.
A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladja, de legfeljebb annak 5-szöröse	Az együtdadott metotrexát dózisékat módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A RoActemra alkalmazását a normálérték felső határának háromszorosánál kisebb érték eléréséig meg kell szakítani, és a normálérték felső határát meghaladó, de legfeljebb annak 3-szorosáig emelkedő enzimszintek esetére vonatkozó fenti ajánlásokat kell követni.
A normálérték felső határának 5-szörösét meghaladja	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- **Alacsony abszolút neutrofilszám (ANC)**

Laborérték (sejtszám × 10⁹/l)	Intézkedés
ANC > 1	A dózis fenntartása.
ANC 0,5 – 1	A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha az ANC >1 × 10 ⁹ /l, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
ANC < 0,5	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

- Alacsony thrombocytaszám

Laborérték (sejtszám $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Intézkedés
50 – 100	Az együttadott metotrexát dózisát módosítani kell, amennyiben ez indokolt. A RoActemra alkalmazását meg kell szakítani. Ha a thrombocytaszám $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, a RoActemra alkalmazását újra kell kezdeni.
< 50	A RoActemra-kezelést abba kell hagyni. A RoActemra-kezelés laboratóriumi eltérés következtében történő megszakításáról sJIA-ban vagy pJIA-ban az adott beteg orvosi értékelése alapján kell dönteni.

A tocilizumab adagolási gyakoriságának laboratóriumi eltérések miatti csökkentését sJIA-ban vagy pJIA-ban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

A subcutan RoActemra biztonságosságát és hatásosságát sJIA-n vagy pJIA-n kívül, más betegségben szenvedő gyermekek esetében nem igazolták.

Az iv. gyógyszerformára vonatkozó rendelkezésre álló adatok alapján klinikai javulás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 12 héten belül várható. A kezelés folytatását alaposan újra kell értékelni azoknál a betegeknél, akik ezen az időtartamon belül nem mutatnak javulást.

Kihagyott adagok

Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy hetente egyszer subcutan adandó RoActemra injekció, a kihagyott adagot adja, illetve adassa be magának a következő, eredeti ütemezés szerinti időpontban. Ha az sJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észlelik, hogy kimaradt egy kéthetente egyszer subcutan alkalmazandó RoActemra injekció, a kihagyott adagot azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.

Ha a pJIA-ban szenvedő betegeknél az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy subcutan RoActemra injekciót, a kihagyott adagot azonnal adja, illetve adassa be magának, a következő adagot pedig az eredeti ütemezés szerint soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának. Ha a beteg az eredetileg tervezett időponthoz képest 7 napnál hosszabb idő múlva észleli, hogy kihagyott egy subcutan RoActemra injekciót, vagy nem tudja, hogy mikor kell beadnia a RoActemra injekciót, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Az alkalmazás módja

A RoActemra subcutan alkalmazásra szolgál.

Az injekció beadási technikájának megfelelő elsajátítását követően a betegek beadhatják maguknak a RoActemra-t, amennyiben kezelőorvosuk ezzel egyetért. Az előretöltött injekciós toll teljes tartalmát (0,9 ml) subcutan injekcióként kell beadni. Az injekció beadására ajánlott területeket (hasfal, comb és felkar) váltogatni kell, és az injekciót soha nem szabad anyajegyekbe, hegekbe vagy olyan helyre beszúrni, ahol a bőr érzékeny, zúzódott, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.

Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni.

Az előretöltött injekciós tollban lévő RoActemra beadására vonatkozó részletes útmutató a betegtájékoztatóban található, lásd 6.6 pont.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomonkövethetőségének elősegítése érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Fertőzések

Súlyos és olykor halálos kimenetelű fertőzéseket jelentettek immunszuppresszív szerekkel, beleértve RoActemra-val kezelt betegeknél is (lásd 4.8 pont). Aktív fertőzésben szenvedő betegeknél a RoActemra-kezelést nem szabad elkezdni (lásd 4.3 pont). Ha a betegnél súlyos fertőzés lép fel, akkor a RoActemra-kezelést mindaddig fel kell függeszteni, amíg a fertőzés nincs megfékezve (lásd 4.8 pont). A kezelőorvosnak óvatosnak kell lennie a RoActemra alkalmazásának mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél visszatérő vagy krónikus fertőzés szerepel a kórtörténetben vagy alapbetegségükből kifolyólag hajlamosak lehetnek a fertőzésekre (pl. diverticulitis, diabetes és intersticiális tüdőbetegség).

Az immunszuppresszív-terápiában (például RoActemra) részesülő betegeknél ajánlott fokozott figyelmet fordítani a súlyos fertőzések időben történő azonosítására, mivel az akut fázis reakciók szuppressziója miatt az akut gyulladás okozta panaszok és tünetek enyhébbek lehetnek. A betegnél a fertőzés lehetőségének mérlegelésekor számításba kell venni a RoActemra hatását a C-reaktív protein szintre (CRP), a neutófilszámra valamint a fertőzés okozta panaszokra és tünetekre. A betegeket, illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit ezért figyelmeztetni kell, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, amint fertőzésre utaló tüneteket észlelnek, hogy mielőbb kivizsgálhassák és megfelelő kezelésben részesíthessék őket.

Tuberkulózis

Minden betegnél, az alkalmazott egyéb biológiai terápiákhoz hasonlóan, a RoActemra-kezelés megkezdése előtt is szűrni kell a betegeket a látens tuberkulózis fertőzés esetleges előfordulása miatt. A látens tuberkulózisban szenvedő beteget standard antimikobakteriális terápiában kell részesíteni a RoActemra-kezelés megkezdése előtt. A gyógyszert felíró orvosoknak figyelembe kell venniük a tuberkulin bőrteszt és az interferon-gamma TB vérteszt fals negatív eredményének kockázatát, különösen a súlyosan beteg vagy legyengült immunrendszerű betegek esetében.

A betegeket, illetve az sJIA-s vagy pJIA-s betegek szüleit/gondozóit tájékoztatni kell arról, hogy a RoActemra-kezelés során illetve azt követően fellépő tuberkulózis fertőzésre utaló jelek, tünetek (pl. elhúzódó köhögés, elgyengülés/ testsúlyvesztés, hőemelkedés) esetén forduljanak orvoshoz.

Vírus reaktiváció

Vírus reaktivációt (pl. hepatitis B-vírus) jelentettek az RA kezelése során alkalmazott biológiai terápiáknál. A RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik hepatitis szűrése pozitív volt.

A diverticulitis szövődményei

A diverticulitis szövődményeként fellépő diverticulum perforáció eseteket a RoActemra-val kezelt betegek kezelése során nem gyakran jelentettek (lásd 4.8 pont). A RoActemra-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében bélfekély vagy diverticulitis fordult elő. Ha a beteg tünetei egy esetleges szövődményes diverticulitisre utalnak, pl. hasi fájdalom, vérzés és/vagy a szokásos bélműködés ok nélküli változása lázzal kísérve, azokat a diverticulitis korai felismerése érdekében azonnal ki kell vizsgálni, mert ez gastrointestinalis perforációval járhat együtt.

Túlérzékenységi reakciók

A RoActemra-val összefüggésben súlyos túlérzékenységi reakciókat, többek között anaphylaxiát jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók súlyosabbak és potenciálisan halálos kimenetelűek lehetnek olyan betegeknél, akiknél korábbi RoActemra-kezelések során túlérzékenységi reakció lépett fel, még abban az esetben is, ha szteroidot és antihisztamint tartalmazó premedikációt kaptak. Amennyiben anafilaxiás reakció vagy egyéb súlyos túlérzékenységi reakció lép fel, a RoActemra adagolását azonnal le kell állítani, megfelelő kezelést kell indítani és a RoActemra-kezelést végérvényesen abba kell hagyni.

Aktív májbetegség és májkárosodás

A RoActemra-kezelés, különösen MTX-szel együtt adva a máj transzaminázok szintjének emelkedésével járhat együtt, ezért óvatosan kell eljárni aktív májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek kezelésének mérlegelése során (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Hepatotoxicitás

A máj transzamináz enzimek átmeneti vagy intermittáló, enyhe vagy közepes emelkedését gyakran jelentették a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Akkor figyeltek meg nagyobb gyakorisággal emelkedéseket, ha a RoActemra-t potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) kombinálva alkalmazták. Amennyiben klinikailag indokolt, további májfunkciós vizsgálatok, köztük a bilirubinszint mérése is megfontolandó.

Súlyos, gyógyszer által kiváltott májkárosodást, beleértve akut májelégtelenséget, hepatitiszt és sárgaságot figyeltek meg a RoActemra alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodás a RoActemra-kezelés kezdetétől számított 2 héttől több mint 5 évig tartó periódusban is jelentkezett. Májátültetést igénylő májelégtelenség eseteit is jelentették. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a májkárosodás jeleit és tüneteit tapasztalják.

Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.

RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a RoActemra-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban. A normálérték felső határának 3 –szorosát meghaladó, de legfeljebb annak 5-szöröséig emelkedő GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint esetén a RoActemra-kezelést meg kell szakítani.

Hematológiai eltérések

8 mg/ttkg RoActemra és MTX kombinációs kezelést követően neutrofil- és thrombocyta-szám csökkenés fordult elő (lásd 4.8 pont). A korábban TNF-gátlókkal kezelt betegeknél a neutropenia fokozott kockázata állhat fenn.

A RoActemra-val korábban nem kezelt betegeknél a kezelést nem ajánlott elkezdni, amennyiben az abszolút neutrofilszám (ANC) $2 \times 10^9/l$ alatt van. Óvatosan kell eljárni a RoActemra-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknek a vérlemezkesszáma alacsony (vagyis a vérlemezkesszám $100 \times 10^3/\mu l$ alatt van). Azoknál a betegeknél, akiknek abszolút neutrofilszáma $0,5 \times 10^9/l$ alá csökken, vagy thrombocytaszáma $50 \times 10^3/\mu l$ alá csökken, a kezelés folytatása nem javasolt.

A súlyos neutropenia a súlyos fertőzések nagyobb kockázatával társulhat, bár a RoActemra-val végzett klinikai vizsgálatokban eddig nem volt egyértelmű összefüggés a neutrofilszám csökkenése és a súlyos fertőzések előfordulása között.

RA-s és GCA-s betegeknel a neutrofil- és thrombocytaszámot a kezelés elkezdése után 4-8 hétig, majd a továbbiakban a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell. Az ANC és a thrombocytaszám alapján javasolt dózismódosításokat lásd a 4.2 pontban.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegeknel a neutrophil- és thrombocytaszámot a második adagolás időpontjában, majd ezt követően a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelően ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont).

Lipid paraméterek

RoActemra-val kezelt betegeknel a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin-szint és a trigliceridszintek emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). A betegek többségénél az atherogen-index nem növekedett, és az összkoleszterinszint a lipidcsökkentő szerekkel történő kezelésre reagált.

RA-s és GCA-s betegeknel a lipid paramétereket a RoActemra-kezelés megkezdése után 4-8 hétig ellenőrizni kell. A betegeket a hyperlipidaemiára vonatkozó helyi klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Neurológiai zavarok

Az orvosoknak oda kell figyelniük olyan tünetek megjelenésére, melyek újonnan kialakuló központi idegrendszeri demyelinizációs betegségekre utalhatnak. A RoActemra esetleges központi idegrendszeri demyelinizációt kiváltó képessége jelenleg nem ismert.

Rosszindulatú daganat

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknel a malignitás kockázata nagyobb. Az immunmodulátor hatású gyógyszerek növelhetik a rosszindulatú betegségek kockázatát.

Vakcináció

Élő, valamint élő, gyengített vakcinák nem adhatók együtt RoActemra-val, mert ennek klinikai biztonságossága még nem igazolt. Egy randomizált, nyílt vizsgálatban a RoActemra-val és MTX-szel együttesen kezelt felnőtt RA-s betegek hasonlóan hatékony válasszal reagáltak a 23-valens pneumococcus poliszacharid és tetanusz toxoid vakcinák mindegyikére, mint a csak MTX-szel kezelt betegek. Minden betegnél, de különösen az idős betegeknel, javasolt a RoActemra-kezelés elkezdése előtt az érvényes immunizációs útmutatások által előírt összes immunizációt elvégezni. Az élő vakcinák beadása és a RoActemra-kezelés elkezdése közötti intervallumot az érvényes oltási útmutatók immunszuppresszív szerekre vonatkozó része alapján kell meghatározni.

Cardiovascularis kockázat

A rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknel fokozottabb a cardiovascularis betegségek kockázata, és lehetnek olyan kockázati tényezők (pl. hypertensio, hyperlipidaemia), melyeket a szokásos standard gondozás keretein belül kezelni kell.

Kombináció TNF-gátlókkal

A RoActemra TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal RA-ban történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A RoActemra együttadása más biológiai szerekkel nem ajánlott.

GCA

A RoActemra monoterápiában nem alkalmazható az akut relapszus kezelésére, mivel ebben az esetben a hatásosságot még nem igazolták. A glükokortikoidokat orvosi döntés és a gyakorlati irányelvek alapján kell alkalmazni.

sJIA

A makrofág aktivációs szindróma (MAS) egy súlyos, életveszélyes állapot, amely sJIA-s betegeknel kialakulhat. Klinikai vizsgálatokban a RoActemra-t nem vizsgálták olyan betegeknel, akiknél aktív MAS állt fenn.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott RoActemra együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára.

A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban, az RA-s betegeknel a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a RoActemra clearance-re. A GCA-s betegeknel nem észlelték a kumulatív kortikoszteroid adagnak a RoActemra-expozícióra gyakorolt hatását.

A máj CYP450-enzimeinek expresszióját a citokinek, így pl. a krónikus gyulladást serkentő IL-6 is, gátolják. Ezért a CYP450 expressziója hatékony citokin-gátló terápia, így a RoActemra-kezelés hatására is ellentétesen változhat.

Tenyésztett humán hepatocyttákkal végzett *in vitro* vizsgálatokkal kimutatták, hogy az IL-6 csökkentette a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- és a CYP3A4-enzimek expresszióját. A RoActemra normalizálja ezeknek az enzimeknek az expresszióját.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban a RoActemra egyszeri dózist követően egy héttel a szimvasztatin (CYP3A4) szintje 57%-kal lecsökkent, az egészséges egyéneknél megfigyelthez hasonló vagy annál kissé magasabb szintre.

A RoActemra-terápia kezdésekor vagy leállításakor ellenőrizni kell azokat a betegeket, akik olyan, egyénileg beállított adagolású gyógyszereket szednek, amelyek a CYP 450 3A4-, 1A2- vagy 2C9-enzim által metabolizálódnak (pl. metilprednizolon, dexametazon (az orális glükokortikoidok elhagyását követő tünetegyüttes előfordulásának lehetőségével), atorvasztatin, kalcium-csatorna blokkolók, teofillin, warfarin, fenpropakumon, fenitoin, ciklosporin vagy benzodiazepinek), mert a terápiás hatás fenntartásához dózisemelésre lehet szükség. A hosszú eliminációs felezési idő ($t_{1/2}$) miatt a RoActemra CYP450-enzim aktivitására gyakorolt hatása a kezelés abbahagyása után még akár több hétig is fennmaradhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és még 3 hónapig azt követően.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a RoActemra tekintetében. Egy állatkísérlet azt mutatta, hogy nagy dózis esetén nő a spontán abortusz és a magzati halálozás kockázata (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A RoActemra-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a RoActemra kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A RoActemra kiválasztódását az anyatejbe átlatokon nem vizsgálták. A szoptatás folytatására/abbaahagyására vagy a RoActemra kezelés folytatására/abbaahagyására vonatkozó döntésnél figyelembe kell venni a szoptatás előnyeit a csecsemő, és a RoActemra-kezelés előnyeit az anya számára.

Termékenység

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak a RoActemra-kezelés termékenységet befolyásoló hatására.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A RoActemra kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont, szédülés).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

A biztonságossági profilt 4510, olyan beteg adatai alapján állapították meg, akik klinikai vizsgálatokban RoActemra-kezelésben részesültek. A betegek többsége RA-s vizsgálatokban vett részt (n = 4009), míg a többi eredmény a GCA-s (n = 149), pJIA-s (n = 240) és sJIA-s (n = 112) vizsgálatokból származik. A RoActemra biztonságossági profilja ezekben az indikációkban hasonló és egységes volt.

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, fejfájás, hypertonia és emelkedett ALAT voltak.

A legsúlyosabb mellékhatások a súlyos fertőzések, a diverticulitis szövődményei és a túlérzékenységi reakciók voltak.

A gyógyszer mellékhatások táblázatos listája

A klinikai vizsgálatokból és/vagy a forgalomba hozatalt követően RoActemra-val szerzett tapasztalatokból származó gyógyszer mellékhatások – spontán esetjelentések, irodalmi esetek és beavatkozással nem járó vizsgálati programokból jelentett esetek alapján – az 1. táblázatban MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Minden gyógyszer mellékhatás a megfelelő előfordulási gyakorisági kategóriában a következő, egyezményes besorolás szerint van feltüntetve: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($> 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat A RoActemra-val kezelt betegeknél jelentkező mellékhatások listája

Szerrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzések	Cellulitis, pneumonia, orális herpes simplex, herpes zoster	Diverticulitis	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, neutropenia, hypofibrionogenaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Anafilaxia (halálos kimenetelű) ^{1,2,3}
Endokrin betegségek és tünetek			Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypercholesterinaemia*		Hypertriglyceridaemia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás, szédülés		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Conjunctivitis		
Erbetegségek és tünetek		Hypertonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, dyspnoe		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasi fájdalom, száj kifelékelyesedése, gastritis	Stomatitis, gyomorfekély	
Máj- és epebetegségek és tünetek				Gyógyszer által kiváltott májkárosodás, hepatitis, icterus Nagyon ritka: Májelégtelenség
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei		Bőrküütés, pruritus urticaria		Stevens–Johnson-szindróma ³
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekövesség	

Szervrendszeri kategória	MedDRA szerinti gyakorisági kategóriák			
	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadása helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma, túlérzékenységi reakciók		
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei		Máj transzaminázok emelkedése, testtömeg növekedés, összbilirubin emelkedés*		

*a rutin laboratóriumi monitorozás során gyűjtött emelkedett értékeket foglalja magában (lásd a szöveget lent)

¹ Lásd 4.3 pont

² Lásd 4.4 pont

³ Ezt a mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították, de nem észlelték a kontrollált klinikai vizsgálatokban. A gyakorisági kategóriát a 95%-os konfidencia-intervallum felső határaként becsülték meg a klinikai vizsgálatokban tocilizumabbal kezelt összes betegszám alapján.

Subcutan alkalmazás

RA

A subcutan RoActemra biztonságosságát RA-ban egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban, az SC-I vizsgálatban értékelték. Az SC-I egy non-inferioritási vizsgálat volt, melynek során a hetente egyszeri 162 mg-os dózisban adagolt RoActemra hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze a 8 mg/ttkg dózisú, intravénás RoActemra-val 1262, rheumatoid arthritisben szenvedő betegnél. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD kezelésben is részesült. A subcutan adagolt RoActemra esetében megfigyelt biztonságosság és immunogenitás megegyezett az intravénás RoActemra ismert biztonsági profiljával, új vagy váratlan mellékhatást nem tapasztaltak (lásd 1. táblázat). A subcutan karokon az intravénás karokon adott subcutan placebo injekciókhoz képest gyakrabban figyeltek meg az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

A 6 hónapos kontrollos vizsgálati szakasz során az SC-I vizsgálatban az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága 10,1% (64/631) volt a subcutan RoActemra, míg 2,4% (15/631) a subcutan placebo (intravénás csoport) injekció hetente egyszeri adagolása mellett. Ezek az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (erythema, pruritus, fájdalom és haematoma) enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. Többségük kezelés nélkül megszűnt, és egy esetben sem volt szükség a gyógyszeres kezelés megszakítására.

Immunogenitás

Az SC-I vizsgálatban összesen 625, heti 162 mg RoActemra-val kezelt betegnél vizsgálták az anti-RoActemra antitestek jelenlétét a 6 hónapos kontrollos fázis során. Öt betegnél (0,8%) fejlődött ki anti-RoActemra antitest pozitívitás; mind az öt beteg esetében neutralizáló RoActemra ellenes antitestek jelentek meg. Egy betegnél IgE izotípus pozitívitást mutattak ki (0,2%).

Az SC-II vizsgálatban összesen 434, kéthetente egyszeri 162 mg RoActemra-val kezelt betegnél vizsgálták az anti-RoActemra antitestek jelenlétét a 6 hónapos kontrollos fázis során. Hét betegnél (1,6%) fejlődött ki anti-RoActemra antitest pozitívitás; ezek közül hat (1,4%) beteg esetében neutralizáló RoActemra ellenes antitestek jelentek meg. Négy betegnél IgE izotípus pozitívitást mutattak ki (0,9%).

Az antitestek megjelenése és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között nem figyeltek meg összefüggést.

Hematológiai eltérések

Neutrofilek

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenő neutrofilszámot a heti subcutan dózist kapó betegek 2,9%-ánál figyeltek meg.

Az $1 \times 10^9/l$ érték alá történő neutrofilszám-csökkenés és a súlyos fertőzések előfordulása között nem volt egyértelmű összefüggés.

Thrombocyták

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek közül senkinél sem süllyedt a thrombocytaszám $50 \times 10^3 / \mu l$ értékre vagy az alá.

Máj transzaminázok emelkedése

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a GPT- vagy GOT- (ASAT- vagy ALAT-) értékeknek a normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan heti adagot kapó betegek 6,5%-ánál illetve 1,4%-ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

A RoActemra-val végzett, 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, az SC-I-ben a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a heti subcutan dózist kapó betegek 19%-ánál tapasztaltak $6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) értéket tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 9%-uknál pedig tartósan emelkedett, $4,1 \text{ mmol/l}$ -es (160 mg/dl) vagy azt meghaladó LDL-koleszterin-szintet.

Subcutan alkalmazás

sJIA

A subcutan RoActemra biztonságossági profilját 51 (1 és 17 év közötti) sJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. Általánosságban az sJIA-s betegeknek észlelt mellékhatások hasonló típusúak voltak az RA-s betegeknek észlelt mellékhatásokhoz (lásd a fenti Nemkívánatos hatások, mellékhatások részt).

Fertőzések

A subcutan RoActemra-kezelésben részesülő sJIA-ban szenvedő betegeknek a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás RoActemra-kezelésben részesülő sJIA-ban szenvedő betegeknek.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Az SC vizsgálatban (WA28118) az összes sJIA-s beteg 41,2%-a (21/51) tapasztalt az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan RoActemra alkalmazásakor. A leggyakoribb tünet az erythema, a pruritus, a fájdalom és az injekció beadásának helyén fellépő duzzanat volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók legnagyobb része 1-es fokozatú esemény volt, és mindegyik az injekció beadásának helyén fellépő reakciót nem-súlyos eseményként jelentették, s egyik betegnél sem volt szükség a gyógyszeres kezelés vagy a dózis megszakítására.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban (WA28118) az 51 beteg közül 46 beteget (90,2%) ellenőriztek anti-tocilizumab antitestekre a vizsgálat megkezdésekor és ezen kívül legalább egyszer a vizsgálat megkezdése után. Egy beteg sem volt pozitív anti-tocilizumab antitestre nézve a vizsgálat kezdete után.

Laboratóriumi eltérések

Az 52 hetes nyílt elrendezésű subcutan alkalmazott RoActemra vizsgálatában (WA28118) az SC RoActemra-val kezelt betegek 23,5%-ánál fordult elő a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkenése. A subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelt betegek 2%-ánál fordult elő a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ érték alá csökkenése. A GPT- vagy GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a

normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése a subcutan alkalmazott RoActemra-val kezelt betegek 9,8%-ánál, illetve 4,0% -ánál fordult elő.

Lipidparaméterek

Az 52 hetes nyílt elrendezésű SC RoActemra vizsgálatában (WA28118) a betegek 23,4%-ánál, illetve 35,4%-ánál tapasztalták az LDL-koleszterin-szint-emelkedését a vizsgálat kiindulási értékeihez képest 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, továbbá az összkoleszterinszint emelkedését 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a vizsgálat során.

Subcutan alkalmazás

pJIA (sc)

A subcutan RoActemra biztonságossági profilját 52 pJIA-ban szenvedő gyermeknél vizsgálták. A teljes RoActemra expozíció a pJIA összes expozíciós populációban 184,4 beteg volt az intravénásan, és 50,4 a subcutan adott tocilizumab esetében. A pJIA-ban szenvedő betegeknek megfigyelt biztonságossági profil az injekció beadásának helyén fellépő reakciók kivételével általában megegyezett a RoActemra ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat). A pJIA-ban szenvedő betegeknek a felnőtt RA-s betegekhez képest nagyobb gyakorisággal tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat a subcutan RoActemra injekciókat követően.

Fertőzések

A subcutan RoActemra vizsgálatban a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknek a fertőzések aránya hasonló volt, mint az intravénás RoActemra-kezelésben részesülő pJIA- ban szenvedő betegeknek.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Subcutan adott RoActemra-kezelés esetén a pJIA- ban szenvedő betegek összesen 28,8%-ánál (15/52) tapasztaltak az injekció beadásának helyén fellépő reakciókat. Ezek a reakciók a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek 44%-ánál, míg a 30 kg alatti testtömegű betegek 14,8%-ánál fordultak elő. A leggyakoribb tünet az erythema, a duzzanat, a hematoma, a fájdalom és a pruritus volt. Az injekció beadásának helyén fellépő összes jelentett reakció nem súlyos, 1. fokozatú esemény volt, és egyik reakció sem igényelte a beteg kezelésből való kiléptetését vagy az adagolás megszakítását.

Immunogenitás

A subcutan vizsgálatban a betegek 5,8%-ánál (3/52) alakult ki neutralizáló anti-tocilizumab antitest pozitívitás, de súlyos vagy klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció nem lépett fel. Ennek következtében a 3 beteg közül 1 beteg kilépett a vizsgálatból. Az antitestképződés és a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között nem figyeltek meg összefüggést.

Laboratóriumi eltérések

A RoActemra teljes expozíciós populációban végzett rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 15,4%-ánál fordult elő. A GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 9,6%-ánál, illetve 3,8%-ánál fordult elő. A thrombocytaszám $\leq 50 \times 10^3/ \mu l$ -es értékre csökkenése nem volt megfigyelhető egyetlen subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegnél sem.

Lipidparaméterek

A subcutan vizsgálatban a vizsgálati a betegek 14,3%-ánál, illetve 12,8%-ánál tapasztaltak a kiindulási értéket meghaladó LDL-koleszterin-szint emelkedést 130 mg/dl-es értékre vagy afölé, illetve összkoleszterinszint emelkedést 200 mg/dl-es értékre vagy afölé bármikor a kezelés folyamán.

Subcutan alkalmazás

GCA

A subcutan RoActemra biztonságosságát egy fázis III vizsgálatban (WA28119), 251 GCA-s beteg bevonásával vizsgálták. A RoActemra összes expozíciós populációjában az összes betegév 138,5 volt a 12 hónapos kettős vak, placebo kontrollos vizsgálat ideje alatt. A RoActemra kezelési csoportokban megfigyelt összesített biztonságossági profil megegyezett a RoActemra ismert biztonságossági profiljával (lásd 1. táblázat).

Fertőzések

A fertőzések/súlyos fertőzések események aránya egyensúlyban volt a RoActemra-kezelésben hetente részesülő csoport (200,2/9,7 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő (156,0/4,2 esemény 100 betegév alatt) és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportok (210,2/12,5 esemény 100 betegév alatt) között.

Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Abban a csoportban, amelyben a RoActemra-t hetente egyszer subcutan alkalmazták, az injekció beadásának helyén fellépő reakciók gyakorisága összesen 6% (6/100) volt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók közül egyik sem volt olyan, amit súlyos mellékhatásként jelentettek vagy a kezelés megszakítását igényelte volna.

Immunogenitás

Abban a csoportban, amelyben a RoActemra-t hetente egyszer subcutan alkalmazták, egy betegnél (1,1%, 1/95) alakult ki neutralizáló anti-RoActemra antitest pozitívitás; de IgE izotípus nem alakult ki. Ennél a betegnél nem alakult ki túlérzékenységi reakció vagy az injekció beadásának helyén fellépő reakció.

Hematológiai eltérések

Neutrophylek

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ alá történő csökkenése a betegek 4%-ánál fordult elő a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban. Ezt nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Thrombocyták

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél (1%, 1/100) fordult elő átmenetileg a thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése kapcsolódó vérzéses esemény nélkül. A thrombocytaszám $100 \times 10^3/\mu l$ alá történő csökkenése nem volt megfigyelhető egyik, a placebo plusz fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportban sem.

Májtranszaminázszint-emelkedés

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során az ALAT-szint normálérték felső határának háromszorosára vagy annál magasabb értékre történő emelkedése a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban a betegek 3%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportban a betegek 2%-ánál fordult elő, és a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportban egy betegnél sem fordult elő. A GOT (ASAT-) szint normálérték felső határának háromszorosa feletti emelkedés a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő betegek 1%-ánál fordult elő, míg a placebo plusz fokozatosan csökkenő dóziszú prednizon-kezelésben részesülő csoportokban egy betegnél sem fordult elő.

Lipidparaméterek

A RoActemra-val végzett, 12 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatban, a rutin laboratóriumi ellenőrzések során, a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban a betegek

34%-ánál tapasztaltak 6,2 mmol/l-t (240 mg/dl) tartósan meghaladó összkoleszterinszintet, 15%-ánál pedig tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es (160 mg/dl), vagy azt meghaladó LDL-szintet.

Intravénás alkalmazás

RA

A RoActemra biztonságosságát 4 placebokontrollos vizsgálatban (II., III., IV. és V. vizsgálat), 1 MTX-kontrollos vizsgálatban (I. vizsgálat) és ezek kiterjesztett időszakában tanulmányozták (lásd 5.1 pont).

A kettős vak, kontrollos periódus négy vizsgálatban (I., III., IV. és V. vizsgálat) 6 hónapig, és egy vizsgálatban (II. vizsgálat) 2 évig tartott. A kettős vak kontrollos vizsgálatokban 774 beteg kapott 4 mg/ttkg RoActemra-t MTX-szel kombinálva, 1870 beteg kapott 8 mg/ttkg RoActemra-t MTX-szel vagy más DMARD-dal kombinálva, és 288 beteg kapott 8 mg/ttkg RoActemra-t monoterápiában.

A hosszú távú expozíciónak kitett populációban minden olyan beteg szerepel, aki legalább egy adag RoActemra-t kapott a vizsgálatok kettős vak, kontrollos periódusában vagy a nyílt, kiterjesztett fázisában. Ebben a populációban a 4009 betegből 3577 beteg kapott kezelést legalább 6 hónapig, 3296 beteg legalább egy évig, 2806 beteg legalább 2 évig, és 1222 beteg 3 évig.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációs kezelés során jelentett összes fertőzés aránya 127 esemény/100 betegév, míg a placebo és DMARD kombinációs csoportban ez 112 esemény/100 betegév volt. A hosszú távon vizsgált populációban a RoActemra-kezelés során a fertőzések összesített aránya 108 esemény/100 expozíciós betegév volt.

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések aránya a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációs kezeléseknél 5,3 esemény/100 expozíciós betegév volt, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban ez 3,9 esemény/100 expozíciós betegév volt. A monoterápiás vizsgálatban a súlyos fertőzések aránya 3,6 esemény/100 expozíciós betegév volt a RoActemra-val kezelt csoportban és 1,5 esemény/100 expozíciós betegév a MTX-szel kezelt csoportban.

A hosszú távon vizsgált populációban a súlyos fertőzések (bakteriális, vírusos és gombás) összesített aránya 4,7 esemény/100 expozíciós betegév volt. A jelentett súlyos fertőzések között, néhány esetben halálos kimenetellel, a következők szerepeltek: aktív tuberculosis, mely intrapulmonális vagy extrapulmonális formában jelentkezhet, invazív pulmonális fertőzések, köztük candidiasis, aspergillosis, coccidioidomycosis és pneumocystis jirovecii, pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis és bakteriális arthritis. Opportunista fertőzések eseteket is jelentettek.

Interstitialis tüdőbetegség

A károsodott légzésfunkció növelheti a fertőzések kialakulásának kockázatát. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak interstitialis tüdőbetegségről (köztük pneumonitisről és pulmonalis fibrosisról is), melyek közül néhány halálos kimenetelű volt.

Gastrointestinalis perforáció

A 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,26 esemény/100 betegév volt a RoActemra-kezelés során. A hosszú távon vizsgált populációban a gastrointestinalis perforáció összesített aránya 0,28 esemény/100 betegév volt a tocilizumab-kezelés során. A gastrointestinalis perforációt elsősorban mint a diverticulitis szövődményeit, így mint diffúz purulens peritonitist, a bélrendszer alsó szakaszának perforációját, fisztulákat és tályogot jelentették a RoActemra-kezelés során.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban az infúzióval összefüggő nemkívánatos eseményekről (szelektált események, melyek az infúzió idején vagy az infúzió befejezése után 24 órán belül fordultak elő) számolt be a betegek 6,9%-a a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációs csoportban, míg a betegek 5,1%-a a placebóval és DMARD-dal kezelt csoportban. Az infúzió idején elsősorban hipertenziós epizódokat jelentettek, az infúzió befejezése után 24 órán belül pedig fejfájásról és bőrreakciókról (bőrkiütés, urticaria) számoltak be. Ezen események a kezelést nem korlátozták.

Az anafilaxiás reakciók aránya (4009 beteg közül összesen 8 betegnél jelentkezett, 0,2%) többszörösen magasabb volt a 4 mg/ttkg-os csoportban a 8 mg/ttkg-os csoporthoz képest. A kontrollos és nyílt klinikai vizsgálatok során a RoActemra-val kezelt 4009 beteg közül 56 betegnél (1,4%) jelentkeztek a RoActemra-val összefüggő, klinikailag jelentős túlérzékenységi reakciók, melyek a kezelés megszakítását tették szükségessé. Ezeket a reakciókat általában a második–ötödik RoActemra infúzió alatt észlelték (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az intravénás RoActemra-kezelés alatt jelentkező halálos kimenetelű anafilaxiás reakciót jelentettek (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Összesen 2876 beteget vizsgáltak anti-RoActemra antitestekre vonatkozóan a 6 hónapos, kontrollos klinikai vizsgálatokban. A 46 beteg (1,6%) közül, akiknél anti-RoActemra antitestek alakultak ki, 6 betegnél alakult ki orvosiilag jelentős túlérzékenységi reakció, és közülük 5 betegnél volt szükség a kezelés végleges abbahagyására. Harminc beteg (1,1%) esetében neutralizáló antitestek fejlődtek ki.

Hematológiai eltérések

Neutrofilek

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a 8 mg/ttkg RoActemra-val és DMARD-okkal együttesen kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebóval és DMARD-okkal kezelt betegek kevesebb mint 0,1%-ánál fordult elő, hogy a neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent. Azoknak a betegeknek közel a felénél, akiknél az abszolút neutrofilszám $1 \times 10^9/l$ érték alá csökkent, ez a csökkenés a kezelés megkezdése utáni 8 héten belül megtörtént. A $0,5 \times 10^9/l$ érték alá történő csökkenést a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek. Neutropeniával társult fertőzéseket jelentettek.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a neutrofilszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Thrombocyták

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a thrombocytaszám csökkenés $100 \times 10^3/\mu l$ alá a 8 mg/ttkg-os RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,7%-ánál, míg a placebóval és DMARD-dal kezelt betegek kevesebb mint 1%-ánál fordult elő. Ezek a csökkenések vérzéses eseteket nem okoztak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a thrombocytaszám csökkenés sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos klinikai vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

A forgalomba hozatalt követően nagyon ritkán pancytopeniát jelentettek.

Máj transzaminázok emelkedése

A 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban a GPT- és GOT- (ALAT- vagy ASAT-) -értékeknek a normálérték felső határának háromszorosánál magasabb szintre történő átmeneti emelkedése fordult elő a betegek 2,1%-ánál a 8 mg/ttkg RoActemra-val kezelt csoportban, míg a betegek 4,9%-ánál az MTX-szel kezelt csoportban, valamint a betegek 6,5%-ánál a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD-ok kombinációjával kezelt csoportban, míg a betegek 1,5%-ánál a placebóval és DMARD-okkal kezelt csoportban.

A RoActemra monoterápia potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerekkel (pl. MTX) történő kiegészítése fokozta az ilyen jellegű emelkedések gyakoriságát. A GPT- / GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékeknek a normálérték felső határának ötszörösénél magasabb szintre történő emelkedése a RoActemra monoterápiával kezelt betegek 0,7%-ánál, valamint a RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegek 1,4%-ánál fordult elő, akik többségénél véglegesen abba kellett hagyni a RoActemra-kezelést. A kettős vak, kontrollos vizsgálati szakaszban a rutin laboratóriumi értékelés során, a normálérték felső határánál magasabb indirekt bilirubinszint előfordulása 6,2% volt a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációval kezelt betegeknél. A betegek összesen 5,8%-ánál a normálérték felső határát meghaladó, de annak kétszeresénél nem magasabb értéket, 0,4%-ánál pedig a normálérték felső határának 2-szeresénél magasabb indirekt bilirubinszint emelkedést tapasztaltak.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a GPT- /GOT- (ALAT- vagy ASAT-) értékek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Lipidparaméterek

A 6 hónapos, kontrollos vizsgálatokban gyakran jelentették a lipid paraméterek, így az összkoleszterin, trigliceridek, LDL-koleszterin- és/vagy HDL-koleszterin-szint emelkedését. A klinikai vizsgálatokban a rutin laboratóriumi monitorozás során a RoActemra-val kezelt betegek kb. 24%-ánál tapasztaltak tartósan emelkedett, 6,2 mmol/l-es vagy annál magasabb összkoleszterinszintet, és 15%-uknál tartósan emelkedett, 4,1 mmol/l-es vagy annál magasabb LDL-koleszterin-szintet. A lipid paraméterek emelkedése lipidszint-csökkentő gyógyszerekkel megfelelően kezelhető volt.

A kettős vak kontrollos fázisban és a hosszú távú expozíció során a lipidparaméterek emelkedésének sémája és előfordulása megegyezett a 6 hónapos kontrollos vizsgálatokban tapasztalt értékekkel.

Roszdulatú daganatok

A klinikai adatok nem elégségesek a RoActemra expozíció követően kialakuló rosszdulatú folyamatok potenciális incidenciájának megítélésére. A hosszú távú biztonságossági értékelések folyamatban vannak.

Bőrreakciók

A forgalomba hozatalt követően ritkán Stevens-Johnson-szindrómát jelentettek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A RoActemra túlادagolásával kapcsolatosan korlátozott adat áll rendelkezésre. Egy esetben jelentettek véletlen túlادagolást, amikor egy myeloma multiplexes beteg egyszeri 40 mg/ttkg adagot kapott intravénásan. Mellékhatásokat nem figyeltek meg.

Egészséges önkénteseknél, egyszeri, legfeljebb 28 mg/ttkg adag beadása után nem tapasztaltak súlyos mellékhatásokat, habár dózist limitáló neutropeniát megfigyeltek.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunsuppressív szerek, interleukin inhibitorok ATC kód: L04AC07

Hatásmechanizmus

A RoActemra specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A RoActemra gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

Farmakodinámiás hatások

A RoActemra-val végzett RA klinikai vizsgálatokban a CRP, vérsejtsüllyedés (We), a szérum amiloid-A (SAA) és a fibrinogén gyors csökkenését figyelték meg. Az akut fázis reaktánsokra gyakorolt hatáshoz hasonlóan, a RoActemra-kezelés a normál tartományon belüli thrombocytaszám csökkenést váltott ki. A hemoglobin-szint emelkedését figyelték meg, mivel a RoActemra az IL-6 gátló hatásán keresztül csökkenti a hepcidin termelődést és így növeli a vas kínálatot. A RoActemra-val kezelt betegeknél a CRP szintek már a 2. héten a normál tartományon belüli értékre csökkentek, és a csökkenés a kezelés időtartama alatt végig fennmaradt.

Ehhez hasonlóan, a WA28119 protokollszámú GCA-s klinikai vizsgálatban a CRP és ESP gyors csökkenését figyelték meg a vörösvértestek átlagos hemoglobinkoncentrációjának enyhe emelkedése mellett. Egészségeseknél, akik 2-től 28 mg/ttkg-ig terjedő RoActemra dózist kaptak intravénásan és 81-től 162 mg-ig terjedő dózist subcutan, az abszolút neutrofilszám a beadást követő 2.-5. napon csökkent a legalacsonyabb értékre. Ezután a neutrofilek kiindulási szintre való visszatérése dózistól függően történt. RA-ban és GCA-ban szenvedő betegeknél az abszolút neutrofilszám az egészségesek esetében tapasztalhatóhoz hasonló csökkenést mutatott a RoActemra beadását követően (lásd 4.8 pont).

Subcutan alkalmazás

RA

Klinikai hatásosság

A subcutan adagolt RoActemra hatásosságát az RA jeleinek és tüneteinek mérséklésében valamint a radiológiai válasz vonatkozásában két randomizált, kettős vak, kontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I. vizsgálatban (SC-I) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai szerint mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább négy érzékeny és négy duzzadt ízület volt. Valamennyi beteg egyidejűleg nem biológiai DMARD-kezelésben is részesült. A II. vizsgálatban (SC-II) olyan, 18 évesnél idősebb, az ACR kritériumai alapján mérsékelt vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt.

A 4 hetente egyszer adott 8 mg/ttkg intravénás kezelésről hetente egyszeri 162 mg subcutan terápiára történő váltás megváltoztatja a tocilizumab expozíciót a betegeknél. Ennek mértéke a beteg testtömegétől függően különbözik (emelkedik könnyű testtömegű betegeknél és csökken nehéz testtömegű betegeknél), de a klinikai hatás megegyezik az intravénás formával kezelt betegeknél megfigyelt hatással.

Klinikai válasz

Az SC-I vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékelték, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésekre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. Az SC-I vizsgálatban 1262 beteget randomizáltak

1:1 arányban hetente egyszeri 162 mg subcutan RoActemra vagy négyhetente adott, 8 mg/ttkg dózisú intravénás RoActemra-kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva. A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. hétre ACR20 választ elérő betegek arányában mutatkozó különbség volt. Az SC-I vizsgálat eredményei a 2. táblázatban láthatók.

2. táblázat ACR válaszok a 24. héten az SC-I vizsgálatban (betegek százaléka)

	SC-I ^a	
	162 mg sc. TCZ hetente + DMARD n = 558	8 mg/ttkg iv. TCZ + DMARD n = 537
ACR20 – 24. hét	69,4%	73,4%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 – 24. hét	47,0%	48,6%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 – 24. hét	24,0%	27,9%
Súlyozott eltérés (95%-os CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = protokoll szerinti populáció

Az SC-I vizsgálatban a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) 6,6 ill. 6,7 volt a subcutan ill. az intravénás karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,5 pontos, szignifikáns csökkenését (átlagos javulását) figyelték meg a kiinduláshoz képest mindkét kezelési karon, és a DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya is hasonlóan alakult a subcutan (38,4%) és az intravénás (36,9%) karon.

Radiológiai válasz

A subcutan adagolt RoActemra-kezelésre kialakult radiológiai választ egy kettős vak, kontrollos, multicentrikus aktív RA-s betegek körében végzett vizsgálatban értékelték (SC-II). Az SC-II vizsgálatban olyan, mérsékelt vagy súlyos, aktív RA-ban szenvedő betegeket értékelték, akik klinikailag nem megfelelő választ mutattak a folyamatban lévő reumatológiai kezelésükre, ami egy vagy több DMARD-ot is magában foglalt, és a betegek kb. 20%-a az anamnézis szerint nem reagált megfelelő módon legalább egy TNF-gátló kezelésre. A vizsgálatban olyan, 18 évesnél idősebb, ak ACR kritériumai szerint diagnosztizált, aktív rheumatoid arthritisben szenvedő betegek vehettek részt, akiknek kiinduláskor legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízülete volt. Az SC-II vizsgálatban 656 beteget randomizáltak 2:1 arányban kéthetente adott, 162 mg-os subcutan RoActemra vagy placebo kezelésre, nem-biológiai DMARD-okkal kombinálva.

Az SC-II vizsgálatban a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a van der Heijde szerint módosított teljes Sharp index (mTSS) átlagos pontértékének kiinduláshoz képest bekövetkező változásával fejezték ki. A 24. héten a strukturális károsodás gátlását igazolták, a radiológiai progresszió mértéke a placebóval összehasonlítva szignifikánsan kisebb volt a subcutan RoActemra-val kezelt betegek körében (átlagos mTSS: 0,62 versus 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Ezek az eredmények megfelelnek az intravénás RoActemra-val kezelt betegeknél megfigyeltnek.

Az SC-II vizsgálatban a 24. héten az ACR20 választ elérő betegek aránya 60,9%, az ACR50 választ elérő betegek aránya 39,8% és az ACR70 választ elérő betegek aránya 19,7% volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegeknél míg ugyanezek az értékek a placebóval kezelt betegeknél a következők voltak: ACR20 válasz 31,5%, ACR50 válasz 12,3% és az ACR70 válasz 5,0%. A betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (DAS28) a kiinduláskor 6,7 volt a subcutan ill. 6,6 volt a placebo karon. A 24. héten a DAS28 érték 3,1 pontos, szignifikáns csökkenését figyelték meg a kiinduláshoz képest a subcutan karon és 1,7 pontos csökkenést a placebo karon, illetve a DAS28 < 2,6 értéket elérő betegek aránya 32,0% volt a subcutan karon és 4,0% a placebo karon.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

Az SC-I vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten 0,6 volt mind a subcutan, mind az intravénás karon. A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya szintén hasonlóan alakult a subcutan (65,2%) és az intravénás (67,4%) karon, az arányok vonatkozásában -2,3%-nyi súlyozott eltéréssel (95%-os CI -8,1; 3,4). Az SF-36 mentális egészséget tükröző alskálánál elért pontszám a kiindulástól a 24. hétig átlagosan 6,22 ponttal, ill. 6,54 ponttal változott a subcutan ill. az intravénás karon, és hasonló változás volt megfigyelhető a kérdőív fizikai komponensét illetően is, ahol az átlagos változás 9,49 pont volt a subcutan ill. 9,65 pont az intravénás karon.

Az SC-II vizsgálatban a HAQ kérdőív alapján megállapított mozgáskorlátozottsági index (HAQ-Disability Index, HAQ-DI) kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése a 24. héten szignifikánsan nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegekénél (0,4), mind a placebo karon (0,3). A HAQ-DI tekintetében a 24. héten klinikailag releváns javulást (a kiinduláskori pontszámhoz képest 0,3 egységnyi vagy nagyobb változást) mutató betegek aránya nagyobb volt a kéthetente egyszeri subcutan RoActemra-val kezelt betegekénél (58%) mint a placebo karon (46,8%). Az SF-36 kérdőívet tekintve, a mentális egészséget és a fizikai komponenst tükröző alskálánál elért pontszámok átlagos változásai szignifikánsan nagyobbak voltak a subcutan RoActemra csoportban (6,5 és 5,3), mint a placebo csoportban (3,8 és 2,9).

Subcutan alkalmazás

sJIA

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot (WA28118) végeztek sJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekekénél a RoActemra megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilt eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a RoActemra-t, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 26) 162 mg RoActemra-t kaptak hetente egyszer, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 25) pedig 162 mg RoActemra-t kaptak 10 naponta egyszer (n = 8) vagy 2 hetente egyszer (n = 17) 52 héten keresztül. Ebből az 51 betegből 26 (51%) nem kapott még korábban RoActemra-kezelést, míg 25 (49%) beteg intravénás RoActemra-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan RoActemra-kezelésre.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan RoActemra a tocilizumab-kezelésben még nem részesült betegekénél javított minden feltáró hatásossági paramétert, beleértve a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71-t, azoknál a betegekénél pedig, akik intravénás RoActemra-ról subcutan RoActemra-kezelésre tértek át, fenntartotta a feltáró hatásossági paraméterteket a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) vizsgálati csoportban.

Subcutan alkalmazás

pJIA (sc)

Klinikai hatásosság

Egy 52 hetes, nyílt, multicentrikus, farmakokinetikai / farmakodinámiai és biztonságossági vizsgálatot végeztek pJIA-ban szenvedő 1-17 éves gyermekekénél a RoActemra megfelelő subcutan dózisának meghatározására, amely hasonló PK/PD-értéket és biztonságossági profilt eredményezett, mint az intravénás adagolás.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő betegek a testtömegük szerinti dózisban kapták a tocilizumabot, a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek (n = 25) 162 mg RoActemra-t kaptak 2 hetente, a 30 kg alatti testtömegű betegek (n = 27) pedig 162 mg RoActemra-t kaptak

3 hetente 52 héten keresztül. Ebből az 52 betegből 37 (71%) nem kapott még korábban RoActemra-kezelést, míg 15 (29%) beteg korábban intravénás RoActemra-kezelésben részesült, és a vizsgálat megkezdésekor tért át subcutan RoActemra-kezelésre.

A 30 kg alatti testtömegű betegeknek a 3 hetente adott subcutan 162 mg RoActemra, és a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknek a kéthetente adott subcutan 162 mg RoActemra biztosítja azt a farmakokinetikai expozíciót és azokat a farmakodinámiás válaszokat, amelyek olyan hatásossági és biztonságossági eredményeket adnak, amelyek hasonlóak a pJIA-kezelésére engedélyezett intravénás RoActemra alkalmazásakor kapott eredményekkel.

A feltáró hatásossági eredmények azt mutatták, hogy a subcutan RoActemra a RoActemra-kezelésben korábban nem részesült betegeknek javította a Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-71 középértékét, és azoknál a betegeknek pedig, akik intravénás RoActemra-ról subcutan RoActemra kezelésre tértek át, fenntartotta a JADAS-71 középértékét a vizsgálat teljes időtartamára, mindkét (30 kg alatti és 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű) vizsgálati csoportban.

Subcutan alkalmazás

GCA (sc)

Klinikai hatásosság

A RoActemra hatásosságát és biztonságosságát a GCA-s betegekkel végzett WA28119 számú, fázis III, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos pivotális vizsgálatban értékelték.

Kettőszázötvenegy (251) újonnan diagnosztizált vagy relapszált GCAs beteget vontak be a vizsgálatba, akik a négy vizsgálati kar valamelyikére lettek beválasztva. A vizsgálat egy 52 hetes vak kezelési időszakból (1. szakasz) és egy azt követő 104 hetes nyílt, kiterjesztett kezelési időszakból (2. szakasz) állt. A 2. szakasz célja az volt, hogy leírja az 52 hetes RoActemra-kezelés hosszú távú biztonságosságát és hatásosságának fennmaradását, hogy megállapítsa a relapszusok arányát, a RoActemra-kezelés szükségességét az 52 hetes kezelés után, és hogy információt adjon a RoActemra lehetséges hosszú távú szteroid-csökkentést lehetővé tevő hatásáról.

A RoActemra két subcutan dózisát (162 mg hetente és 162 mg kéthetente) hasonlították össze két különböző placebo kontrollcsoportjával 2:1:1:1 arányban randomizálva.

Minden beteg glükokortikoid háttérkezelést (prednizon) kapott. Mindegyik RoActemra-val kezelt csoportban és egy placeboval kezelt csoportban ezt egy 26 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, míg a másik, placeboval kezelt csoportban ezt egy 52 hetes előre meghatározott fokozatosan csökkenő adagú prednizon-kezelés követett, annak érdekében, hogy, a tervezés minél inkább összhangban legyen a standard gyakorlattal.

A glükokortikoid terápia időtartama a szűrés ideje alatt és a RoActemra (vagy placebo) kezelés elkezdése előtt hasonló volt a 4 kezelési csoportban (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A kortikoszteroid-kezelés időtartama a szűrés ideje alatt a WA28119 vizsgálatban

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 51	RoActemra 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 100	RoActemra 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisú n = 49
Időtartam (napok)				
Átlag (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

Az elsődleges hatásossági végpont teljesült, amelyet az 52. héten szteroidmentes tartós remissziót elérő betegek aránya alapján értékelték, a RoActemra plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (4. táblázat).

A fő másodlagos hatásossági végpont is, amely szintén teljesült, az 52. héten tartós remissziót elérő betegek arányán alapszik: a tocilizumab plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportját összehasonlítva a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával (lásd 4. táblázat).

Az 52. héten szteroidmentes tartós remisszió elérése tekintetében a RoActemra-nak kedvező, statisztikailag szignifikáns, superior terápiás hatása volt megfigyelhető a placebóval szemben, a RoActemra plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjában, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülők csoportjával.

A 4. táblázat azoknak a betegeknek a százalékarányát mutatja, akik tartós remissziót értek el az 52. héten.

Másodlagos végpontok

A GCA első fellángolásáig eltelt idő értékelése azt mutatta, hogy szignifikánsan kisebb a kockázata a fellángolásnak a hetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportban, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben, és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoporttal, valamint a kéthetente subcutan RoActemra-kezelésben részesülő csoportot, összehasonlítva a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő csoporttal (amikor az összehasonlítást 0,01 szignifikancia-szinten végezték). A RoActemra subcutan heti adagolása a GCA fellángolás kockázatának szintén klinikailag jelentős csökkenését mutatta, a placebo plusz 26 hétig prednizon-kezelésben részesülő, a vizsgálatba való belépéskor relapszáló GCA-s betegekhez, valamint azokhoz képest, akiknél újonnan diagnosztizálták a betegséget (lásd 4. táblázat).

Kumulatív glükokortikoid dózis

Az 52. heti kumulatív prednizon dózis szignifikánsan alacsonyabb volt a két RoActemra csoportban, mint a két placebo csoportban (lásd 4. táblázat). Egy külön elemzésben, amelyet olyan betegek adataival készítettek, akik az első 52 hét alatt a GCA fellángolásakor prednizon-mentőterápiát kaptak, a kumulatív prednizon dózis nagy eltérést mutatott. A mentőterápiában részesülő betegek medián dózisa a hetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportban 3129,75 mg, míg a kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportban 3847 mg volt. Mindkét érték jelentősen alacsonyabb, mint a placebo plusz 26 hétig és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban, ahol ez az érték sorrendben 4023,5 mg és 5389,5 mg volt.

4. táblázat: A WA28119 vizsgálat hatásossági eredményei

	Placebo + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisé n=50	Placebo + 52 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisé n=51	RoActemra 162mg subcutan hetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisé n=100	RoActemra 162 mg subcutan kéthetente + 26 hét prednizon fokozatosan csökkenő dózisé n=49
Elsődleges végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoport vs. Placebo+26)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
az arányokra vonatkozó nem korrigált különbség (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Legfontosabb másodlagos végpont				
Tartós remisszió (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)				
Válaszadók az 52. héten, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nem korrigált különbség az arányokra vonatkozóan (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Egyéb másodlagos végpontok				
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52)	N/A	N/A	(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoport vs Placebo+26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	(0,09; 0,61)	(0,14; 1,28)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Relapszáló betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újnonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo +26) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Az első GCA fellángolásig eltelt idő ¹ (Újnonnan diagnosztizált betegek; Tocilizumab csoportok vs Placebo+52) HR (99%-os CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulatív glükokortikoid dózis (mg)				
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Medián az 52. héten (Tocilizumab csoportok vs. Placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

Feltáró jellegű végpontok				
Éves szintre vetített relapszus-aránya, 52. hét [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Átlag (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

*p<0,0001

**p<0,005 (Az elsődleges és legfontosabb másodlagos tesztek szuperioritásának szignifikanciájára vonatkozó küszöbérték)

***leíró p-érték <0,005

**** **Fellángolás: A GCA okozta panaszok vagy tünetek kiújulása és/vagy süllyedés>30 mm/h** – a prednizon dózisának növelése szükséges.

Remisszió: A fellángolás hiánya és a CRP normalizálódása

Tartós remisszió: remisszió a 12. héttől az 52. héttig – A betegeknek be kell tartani a prednizon protokollban előírt, fokozatosan csökkenő dózisban történő adagolását.

¹ a klinikai remisszió és a betegség első fellángolása között eltelt idő analízise (napokban)

² p-érték, amelyet a Van Elteren-elemzés alapján állapítottak meg a nem parametrikus adatokra[§] statisztikai elemzéseket nem végeztek

N/A=nem alkalmazható

HR (Hazard Ratio)=relatív házárd

CI=konfidenciaintervallum

Az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A WA28119 vizsgálatban, az SF-36 eredmények összpontszámait elkülönítették fizikális és a mentális komponensekre (sorrendben PCS és MCS). A fizikai komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten magasabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente Roactemra-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben 4,10; 2,76], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét: -0,28, placebo plusz 52 hét: -1,49], ugyanakkor statisztikailag szignifikáns különbséget csak a RoActemra-kezelésben hetente plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport és a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport (5,59; 99%-os CI: 8,6; 10,32) közötti összehasonlítás mutatott (p = 0,0024). A mentális komponens kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása az 52. héten mindkét, a hetente és kéthetente Roactemra-kezelésben részesülő csoportban magasabb volt [7,28; 6,12 sorrendben], mint a placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban [2,84] (noha a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns [p = 0,0252 a kezelésben hetente részesülő csoportban, p=0,1468 a kezelésben kéthetente részesülő csoportban]) és hasonló volt a 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoportban is [6,67].

A betegség aktivitását a betegek állapotáról alkotott általános 0-100 mm beosztású vizuális analóg skála (VAS) segítségével értékelték. A kiindulási értékhez viszonyított átlag változás az 52. héten a betegek általános vizuális analóg skáláján alacsonyabb volt (nagyobb javulást mutatva) a hetente és kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő csoportokban [sorrendben: -19,0; -25,3], mint a két placebo csoportban [placebo plusz 26 hét -3,4; placebo plusz 52 hét -7,2], ugyanakkor a placebohoz képest csak a hetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő dózisú prednizon-kezelésben részesülő csoport mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget [placebo plusz 26 hétig fokozatosan csökkenő adag p=0,0059, és placebo plusz 52 hétig fokozatosan csökkenő adag p = 0,0081].

A (FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale) Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőív – Fáradtság moduljának kiindulási értékhez viszonyított változás pontértékeit az 52. héten minden csoportra vonatkozóan kiszámították. Az átlagos [SD] pontszámok változásai a következők voltak: a hetente RoActemra-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 5,61 [10,115], a kéthetente RoActemra-kezelésben részesülő plusz 26 hét csoportban 1,81 [8,836], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,26 [10,702] és a placebo plusz 52 hét csoportban -1,63 [6,753].

Az EQ5D (EuroQol five dimensions questionnaire, Életminőséget értékelő általános kérdőív) kérdőív kiindulási értékeihez viszonyított változás az 52. héten a hetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hét

csoportban 0,10 [0,198], a kéthetente RoActemra-kezelésben plusz 26 hét csoportban 0,05 [0,215], a placebo plusz 26 hét csoportban 0,07 [0,293] és a placebo plusz 52 hét csoportban -0,02 [0,159] volt.

A magasabb pontértékek javulást jeleznek mind a FACIT – Fáradtság modulja, mind az EQ5D kérdőív esetében is.

RA

Intravénás alkalmazás

Klinikai hatásosság

A RoActemra hatásosságát a reumatoid arthritis jeleinek és tüneteinek csökkentésében 5 randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Az I-V vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik legalább 18 évesek illetve idősebbek voltak, aktív reumatoid arthritisben szenvedtek, amit az American College of Rheumatology (ACR) kritériumai szerint diagnosztizáltak, és akiknek legalább nyolc érzékeny és hat duzzadt ízület volt a kezelés megkezdésekor.

Az I. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan monoterápiában. A II., III., és V. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan MTX-szel kombinálva, a placebo és MTX kombinációhoz hasonlítva. A IV. vizsgálatban a RoActemra-t 4 hetente adták intravénásan más DMARD-okkal kombinálva, placebo és más DMARD-ok kombinációjához hasonlítva. Az elsődleges végpont mind az öt vizsgálatban a 24. hétre ACR 20 választ elérő betegek aránya volt.

Az I. vizsgálatban 673 olyan beteget értékelték, akik a randomizációt megelőző hat hónapon belül nem kaptak MTX-kezelést és a korábbi MTX-kezelést nem klinikailag jelentős toxikus hatások vagy a válasz elmaradása miatt hagyták abba. A betegek többsége (67%) még nem kapott MTX-kezelést. A betegek 8 mg/ttkg RoActemra adagot kaptak monoterápiában 4 hetente. A kontrollcsoport hetente kapott MTX-ot (a dózis titrálása hetente 7,5 mg-ról maximum 20 mg-ig történt, egy 8 hetes perióduson keresztül).

A II. vizsgálat egy 2 éves vizsgálat volt, melyben a 24., 52. és 104. hétre terveztek értékelést. Ebben a vizsgálatban 1196 olyan beteg vett részt, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek négyhetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 52 héten át, vak módszerrel, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente). Az 52. hét után minden beteg nyílt vizsgálati keretek között kaphatott 8 mg/ttkg RoActemra-kezelést. A vizsgálatot befejező, placebo és MTX-kezelésre randomizált betegek 86%-a kapott nyílt keretek között 8 mg/ttkg RoActemra-kezelést a 2. évben. A 24. heti elsődleges végpont az ACR 20 választ elérő betegek aránya volt. Az 52. és 104. héten elsődleges kompozit végpontként szerepelt az ízületi károsodás megelőzése és a fizikai funkciók javulása.

A III. vizsgálatban 623 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a MTX-kezelésre. A betegek 4-hetente 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak, stabil MTX adaggal kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

A IV. vizsgálatban 1220 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően a korábban alkalmazott reumatológiai terápiára, beleértve egy vagy több DMARD-kezelést is. A betegek 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 4 hetente stabil DMARD-okkal kombinálva.

Az V. vizsgálatban 499 olyan beteget értékelték, akik nem reagáltak megfelelően, vagy intoleranciát mutattak az egy vagy több TNF-gátlóval végzett terápiára. A TNF-gátló kezelést a randomizáció előtt abbahagyták. A betegek 4 mg/ttkg vagy 8 mg/ttkg RoActemra-t vagy placebót kaptak 4 hetente, stabil MTX-szel kombinálva (10 mg-25 mg hetente).

Klinikai válasz

Az összes vizsgálatra vonatkozóan, a 8 mg/ttkg RoActemra-val kezelt betegek statisztikailag szignifikánsan magasabb ACR 20, 50, 70 válaszarányt értek el a 6. hónapban a kontrollcsoportéhoz hasonlítva (5. táblázat). Az I. vizsgálatban a 8 mg/ttkg RoActemra jobbnak bizonyult, az aktív kontroll MTX-szel szemben.

A kezelés hatása a rheumatoid faktor statustól, kortól, nemtől, rassztól, az előzetes kezelések számától vagy a betegség státuszától függetlenül minden betegnél hasonló volt. A hatás kialakulásához szükséges idő rövid volt (már a 2. héten), és a válasz mértéke folyamatosan javult a kezelés időtartama során. A jelenleg folyamatban lévő nyílt, kiterjesztett I-V. vizsgálatban 3 éven keresztül folyamatos, tartós válasz volt látható.

A 8 mg/ttkg RoActemra adaggal kezelt betegeknél minden vizsgálatban szignifikáns javulás volt észlelhető az ACR válasz minden egyes összetevőjét, így az érzékeny és duzzadt ízületek számát, a beteg és az orvos általános értékelését, a rokkantsági index pontszámokat, a fájdalom értékelést és a CRP-t tekintve, azokhoz a betegekhez képest, akiket placebo és MTX vagy más DMARD kombinációjával kezeltek.

Az I-V. vizsgálatokban a kezelés megkezdésekor a betegek átlagos betegség aktivitási pontszáma (Disease Activity Score, DAS28) 6,5 – 6,8 volt. A RoActemra-val kezelt betegeknél szignifikáns, a kiindulási értékhez képest 3,1 – 3,4 DAS28 csökkenést (átlagos javulást) figyeltek meg a kontrollcsoport betegeihez képest (1,3 – 2,1). A 24. héten DAS28 klinikai remissziót (DAS28 <2,6) elérő betegek aránya szignifikánsan nagyobb volt a RoActemra-val kezelt betegeknél (28–34%) a kontrollcsoport betegeihez hasonlítva (1–12%). A II. vizsgálatban a betegek 65%-a érte el a DAS28 <2,6 értéket a kezelés 104. hetében; összehasonlítva ezen betegek aránya 48% volt az 52. héten és 33% a 24. héten.

A II., III., és IV. vizsgálat összesített analízisében a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációval kezelt csoportban szignifikánsan magasabb volt azoknak a betegeknek az aránya akik ACR20, 50 és 70 választ értek el, mint a 4 mg/ttkg RoActemra-val és DMARD-dal kezelt csoportban (59% szemben az 50%-kal, 37% szemben a 27%-kal, 18% szemben a 11%-kal) (p<0,03). Hasonlóan, a DAS28 remissziót (DAS28<2,6) elérő betegek aránya is szignifikánsan magasabb volt (31% szemben a 16%-kal) a 8 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációval kezelt csoportban, mint a 4 mg/ttkg RoActemra és DMARD kombinációjával kezelt csoportban (p<0,0001).

5. táblázat ACR válaszok a placebo / MTX / DMARD kontrollos vizsgálatokban (Betegek százaléka)

Hét	I. vizsgálat AMBITION		II. vizsgálat LITHE		III. vizsgálat OPTION		IV. vizsgálat TOWARD		V. vizsgálat RADIATE	
	TCZ 8 mg/ttkg	MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/ttkg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/ttkg+ 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 - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Betegségmódosító antireumatikus gyógyszer

** - p<0,01, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

*** - p<0,0001, tocilizumab szemben a placebóval + MTX / DMARD

Jelentős klinikai válasz

A RoActemra és MTX kombinációjával történő 2 éves kezelés után a betegek 14%-a ért el jelentős klinikai választ (ACR70 válasz fennmaradása 24 hétig vagy tovább).

Radiológiai válasz

A II. vizsgálatban a MTX-ra nem megfelelő választ adó betegeknél a strukturális ízületi károsodás gátlását radiológiai vizsgálattal értékelték, és a módosított Sharp index, illetve komponensei, az eróziós pontszám és az ízületi rés beszűkülési pontszám változásával fejezték ki. Az ízületek strukturális károsodásának a gátlását a lényegesen kisebb radiológiai progresszióval mutatták ki a RoActemra-val kezelt betegeknél a kontrollcsoporthoz hasonlítva (6. táblázat).

A II. vizsgálat nyílt, kiterjesztett fázisában a strukturális ízületi károsodás progressziójának gátlása tovább folytatódott a második kezelési évben is a RoActemra-val és MTX-szel kezelt betegeknél. A kiindulási szinttől számított változás középértéke a teljes Sharp-Genant indexben kifejezve szignifikánsan alacsonyabb volt a 104. héten a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel ($p < 0,0001$) kezelt betegeknél, szemben azokkal, akiket placebo és MTX-kezelésre randomizáltak.

6. táblázat Átlagos radiológiai változások 52 hét alatt a II. vizsgálatban

	PBO + MTX (+TCZ a 24. héttől) n = 393	TCZ 8 mg/ttkg + MTX n = 398
Teljes Sharp-Genant index	1,13	0,29*
Eróziós pontszám	0,71	0,17*
JSN pontszám	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Ízületi rés szűkület (Joint space narrowing)

* - $p \leq 0,0001$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

** - $p < 0,005$, tocilizumab szemben a placebóval + MTX

Egy év RoActemra és MTX-kezelés után a betegek 85%-ánál ($n=348$) nem tapasztaltak a teljes Sharp index 0 vagy kisebb változásával definiált strukturális ízületi károsodás progressziót, ezzel szemben a placebo és MTX-szel kezelt betegeknél ez 67% volt ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Ez így maradt a 2 éves kezelés után is (83%; $n=353$). A betegek kilencvenhárom százalékánál (93%; $n=271$) nem volt progresszió az 52. és 104. hét között.

Az egészséggel és az életminőséggel kapcsolatos eredmények

A RoActemra-val kezelt betegek javulásról számoltak be minden általuk jelentett, a betegség kimenetelére vonatkozó értékelés tekintetében (Egészségi állapot értékelő kérdőív, mozgáskorlátozottsági index – HAQ-DI, SF-36 rövidített kérdőív és a Krónikus betegség terápiájának funkcionális hatását értékelő kérdőívek). Statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg a HAQ-DI pontszámában RoActemra-val kezelt betegeknél a DMARD-okkal kezelt betegekhez hasonlítva. A II. vizsgálat nyílt fázisában a fizikai funkciók javulása 2 évig fennmaradt. Az 52. héten a HAQ-DI változás középértéke -0,58 volt a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel kezelt csoportban, szemben a placebo és MTX-csoport -0,39 értékével. A HAQ-DI változás középértéke fennmaradt a 104. héten is a 8 mg/ttkg RoActemra-val és MTX-szel kezelt csoportban (-0,61).

Hemoglobin-szintek

A 24. héten a RoActemra alkalmazása során a DMARD-okhoz képest a hemoglobin-szintek statisztikailag szignifikáns javulását figyelték meg ($p < 0,0001$). Az átlagos hemoglobin-szint már a 2. hétre emelkedett, és a 24 hét során végig a normál tartományon belül maradt.

Tocilizumab és adalimumab összehasonlítása monoterápiában

A VI. (WA19924) számú 24 hetes kettős vak vizsgálatban, melynek során a RoActemra monoterápiát hasonlították össze az adalimumab monoterápiával, 326 olyan RA-s beteget értékelték, aki nem tolerálta a MTX-ot vagy akinél a MTX-szel történő tartós kezelést nem tekintették megfelelőnek (ideértve a MTX-ra nem megfelelően reagálókat). A RoActemra kar betegei 4 hetente kaptak egy intravénás (iv.) RoActemra infúziót (8 mg/ttkg) és kéthetente egy subcutan (sc.) placebo injekciót. Az

adalimumab kar betegei egy adalimumab sc. injekciót (40 mg) kaptak kéthetente valamint egy iv. placebo infúziót 4 hetente.

Statisztikailag szignifikánsan jobb hatást figyeltek meg RoActemra-kezelés esetén adalimumabbal összevetve a kiindulástól a 24. hétig tartó betegség aktivitás kontrollt illetően, az elsődleges végpontként vizsgált DAS28 érték változás és valamennyi másodlagos végpont tekintetében (7. táblázat).

7. táblázat: a VI. (WA19924) vizsgálat hatásossági eredményei

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (sc.) n = 163	p-érték ^(a)
Elsődleges végpont – a kiindulási állapot és a 24. hét közötti átlagos változás			
DAS28 (korrigált átlagos változás)	-1,8	-3,3	
Korrigált átlagos változás különbség (95%-os CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Másodlagos végpontok – A válaszadók százalékos aránya a 24. héten ^(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
ACR20 válasz, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 válasz, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 válasz, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^aa p-érték valamennyi végpont esetében az RA lokalizációjára és fennállásának időtartamára korrigált, valamennyi folyamatos végpont esetében ezen túlmenően a kiindulási érték szerint is korrigált.

^bHiányzó adat esetén nem reagálóként számítva (nonresponder imputáció). Multipllicitás-kontroll Bonferroni-Holm módszer szerint.

A klinikai nemkívánatos esemény profil összességében hasonló volt a RoActemra -nál és az adalimumabnál. A súlyos nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportokban (RoActemra 11,7% míg az adalimumab 9,9%). A RoActemra karon a mellékhatások hasonló típusúak voltak a RoActemra már ismert biztonságossági profiljához, és a mellékhatásokat az 1. táblázathoz hasonló gyakorisággal jelentették. A RoActemra karon fertőzéseket és parazita fertőzéseket nagyobb gyakorisággal (48% szemben a 42%-kal) jelentettek, a súlyos fertőzések gyakoriságában nem volt különbség (3,1%). A biztonságossági laboreredmények tekintetében mindkét vizsgálati kezelés ugyanazt a változási mintát idézte elő (a neutrofilszám és a vérlemezkeszám csökkenése, a GPT-, GOT- [ALAT, ASAT] és lipidszintek emelkedése), a változás mértéke és bizonyos eltérések gyakorisága azonban az adalimumabhoz képest magasabb volt a RoActemra esetében. A RoActemra karon négy (2,5%) betegnél, és az adalimumab karon két (1,2%) betegnél alakult ki CTC (Common Toxicity Criteria) 3-as vagy 4-es fokozatú neutrofilszám csökkenés. A RoActemra karban tizenegy (6,8%) betegnél, az adalimumab karon öt (3,1%) betegnél emelkedett az ALAT szint CTC szerinti 2-es fokozatra vagy ennél súlyosabb mértékben. A kiindulási értékhez képest az LDL átlagos emelkedése 0,64 mmol/l (25 mg/dl) volt a RoActemra kar betegeinél és 0,19 mmol/l (7 mg/dl) az adalimumab kar betegeinél. A RoActemra karon megfigyelt gyógyszerbiztonságosság megfelelt a RoActemra ismert biztonságossági profiljának és semmilyen új vagy váratlan gyógyszer mellékhatást nem figyeltek meg. (lásd 1. táblázat).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A RoActemra farmakokinetikáját nem-lineáris elimináció jellemzi, amely a lineáris clearance és a Michaelis-Menten-féle elimináció egy kombinációja. A RoActemra elimináció nem-lineáris része az expozíció nagyobb növekedéshez vezet, mint a dózis-arányos. A RoActemra farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változnak. Mivel a teljes clearance függ a RoActemra szérumszintjétől, a RoActemra felezési ideje szintén koncentrációfüggő és a szérumszintjétől függően változik. A mostanáig elvégzett populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják

bármelyik vizsgált populációra vonatkozóan, hogy nincs összefüggés a látszólagos clearance és a gyógyszer-ellenes antitestek megjelenése között.

RA

Intravénás alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552, rheumatoid arthritisben szenvedő, olyan beteg adataiból állítottak össze, akiket 4 mg/ttkg-os vagy 8 mg/ttkg-os, egy órás RoActemra infúzióval kezeltek 24 héten át 4 hetente, vagy 162 mg, subcutan RoActemra-t kaptak hetente vagy kéthetente 24 héten át.

A következő paraméterek (becsült átlag \pm SD) a 4 hetente adott 8 mg/ttkg RoActemra-ra vonatkoznak: egyensúlyi AUC = 38000 ± 13000 h μ g/ml, legalacsonyabb koncentráció (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml és legmagasabb koncentráció (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, az AUC-re és a C_{\max} -ra vonatkozó akkumulációs arány kicsi, 1,32, illetve 1,09 volt. A C_{\min} -ra vonatkozó akkumulációs arány magasabb volt (2,49), ami a kisebb koncentrációknál tapasztalható nem-lineáris clearance részesedés alapján várható volt. Az egyensúlyi állapot a C_{\max} tekintetében az első adag után, míg az AUC- ill. C_{\min} -értékekre vonatkozóan sorrendben 8 hét után, illetve 20 hét után alakult ki. A RoActemra-ra vonatkozó AUC, C_{\min} és C_{\max} érték a testtömeg növekedésével emelkedett. 100 kg, vagy nagyobb testtömegnél a RoActemra becsült átlag (\pm SD) dinamikus egyensúlyi AUC, C_{\min} és C_{\max} értéke 50000 ± 16800 μ g•h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, és $226 \pm 50,3$ μ g/ml volt, ami magasabb, mint a betegpopulációban mért, a fentiek szerint jelentett átlagos expozíció értékek (minden testtömegre vonatkozóan). A tocilizumab dózis-válasz görbéje magasabb expozíciónál ellaposodik, ami minden egyes újabb RoActemra koncentráció növelésnél kisebb hatékonyságot eredményez, így a 800 mg-nál nagyobb RoActemra dózissal kezelt betegeknél nem mutatkozott klinikailag jelentős hatékonyság fokozódás. Ezért 800 mg-ot meghaladó infúziókénti RoActemra dózis nem javasolt (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Rheumatoid arthritises betegeknél a centrális megoszlási térfogat 3,72, a perifériás megoszlási térfogat pedig 3,35 l volt, ennek következtében a megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban 7,07 volt.

Elimináció

Intravénás adás után a RoActemra eliminációja a keringésből bifázisosan történik. A RoActemra össz clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populáció farmakokinetikai analízis során számították ki mint jellemzőt, értéke 9,5 ml/h volt. A koncentráció-függő nem-lineáris clearance főként kis RoActemra koncentrációk esetén játszik szerepet. Amikor nagyobb RoActemra koncentrációknál a nem-lineáris clearance út telítődik, a clearance-t főleg a lineáris clearance határozza meg.

A RoActemra felezési ideje ($t_{1/2}$) koncentráció-függő volt. Egyensúlyi állapotban 4-hetente adott 8 mg/ttkg adag után az effektív $t_{1/2}$ az adagolási intervallumon belül a csökkenő koncentrációval együtt 18 napról 6 napra csökkent

Linearitás

A RoActemra farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A dózis arányos növekedésnél nagyobb emelkedést figyeltek meg az AUC és a C_{\min} tekintetében 4 hetente adott 4 mg/ttkg és 8 mg/ttkg adag után. A C_{\max} dózis arányosan növekedett. Egyensúlyi állapotban 8 mg/ttkg adag után a becsült AUC 3,2-szerese és a C_{\min} 30-szorosa volt a 4 mg/ttkg adagolásnál mért értéknek.

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis segítségével határozták meg, egy olyan adatbázis alapján, melyet 3552 rheumatoid arthritisben szenvedő, hetente egyszeri 162 mg-os subcutan, kéthetente egyszeri 162 mg-os subcutan ill. 4 hetente adott, 4 vagy 8 mg/ttkg-os dózisú intravénás tocilizumabbal 24 héten át kezelt beteg adataiból állítottak össze.

A RoActemra farmakokinetikai paraméterei az idővel nem változtak. A hetente adagolt, 162 mg-os dózissal vonatkozó dinamikus egyensúlyi AUC_{1 hét}, C_{\min} és C_{\max} becsült átlagai (\pm SD) a következők

voltak: 7970 ± 3432 h $\mu\text{g/ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$, ill. $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. Az AUC-ra, C_{min} -ra és C_{max} -ra vonatkozó akkumulációs arány 6,32, 6,30 ill. 5,27 volt. A dinamikus egyensúlyi állapot az AUC, a C_{min} és a C_{max} tekintetében 12 hét után alakult ki.

A kéthetente adagolt, 162 mg-os dózusra vonatkozó egyensúlyi RoActemra AUC_{2 hét}, C_{min} és C_{max} becsült átlagai (\pm SD) a következők voltak: 3430 ± 2660 h $\mu\text{g/ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/ml}$, ill. $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$. Az AUC-ra, C_{min} -ra és C_{max} -ra vonatkozó akkumulációs arány 2,67, 6,02 ill. 2,12 volt. Az egyensúlyi állapot az AUC és a C_{min} tekintetében 12 hét után, míg a C_{max} értékre vonatkozóan 10 hét után alakult ki.

Felszívódás

RA-s betegeknél történő subcutan adagolást követően a RoActemra maximális plazma koncentrációja 2,8 nap alatt alakult ki (t_{max} értéke 2,8 nap). A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 79% volt.

Elimináció

RA-s betegeknél subcutan adagolás mellett, dinamikus egyensúlyi állapotban a koncentráció-függő felezési idő ($t_{1/2}$) legfeljebb 12 nap a 162 mg-os dózis hetente történő adagolása, ill. 5 nap a 162 mg-os dózis kéthetente történő adagolása esetén.

sJIA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját sJIA-s betegeknél populációs-farmakokinetikai elemzés alapján állapították meg, egy 140 sJIA-ban szenvedő beteg adatait tartalmazó adatbázis alapján, akiket, 8 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 12 mg/ttkg intravénásan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek hetente egyszer (30 kg-os vagy nagyobb testtömeg), 162 mg subcutan alkalmazott RoActemra-val kezeltek 10 naponta egyszer vagy 2 hetente egyszer (30 kg-nál kisebb testtömeg).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a RoActemra subcutan alkalmazásával kapcsolatban olyan 2 éves kor alatti sJIA-ban szenvedő betegnél, akik testtömege 10 kg alatti.

Az sJIA-ban szenvedő betegek testtömege a RoActemra subcutan alkalmazásakor minimum 10 kg-nak kell lennie (lásd 4.2 pont).

8. táblázat. A farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga \pm SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, sJIA-ban, subcutan dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	162 mg hetente egyszer ≥ 30 kg	162 mg kéthetente egyszer 30 kg alatt
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{átlag}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akkumulációs C_{max}	3,66	1,88
Akkumulációs C_{min}	4,39	3,21
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC _{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 vagy 2 hét a két subcutan adagolási séma szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a hetente, mind a kéthetente egyszer subcutan 162 mg adagolási sémával.

Felszívódás

Az sJIA-s betegeknel subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, és a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása sJIA-s betegeknel 95%-nak bizonyult.

Eloszlás

Az sJIA-s pediátriai betegeknel a centrális megoszlási térfogat 1,87 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,14 l, amely 4,01 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A toclizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem-lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance, amit a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsültek, 5,7 ml/óra volt a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő pediátriai betegeknel. Az sJIA-s betegeknel subcutan alkalmazás mellett a RoActemra effektív t_{1/2} értéke maximum 14 nap volt dinamikus egyensúlyi állapotban történő adagolás esetén hetente egyszeri, illetve kéthetente egyszer adott 162 mg dózisban alkalmazva.

pJIA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját pJIA-ban szenvedő betegeknel populációs farmakokinetikai elemzéssel határozták meg, melyet 237 beteg adatain végeztek, akik négyhetente egyszer intravénásan adott 8 mg/ttkg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy négyhetente egyszer intravénásan adott 10 mg/ttkg (30 kg alatti testtömegű betegek), vagy kéthetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegek), vagy háromhetente egyszer subcutan adott 162 mg (30 kg alatti testtömegű betegek) kezelésben részesültek.

9. táblázat: a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga ± SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, pJIA-ban, a subcutan dózis alkalmazása után

RoActemra PK paraméterei	Kéthetente egyszer 162 mg ≥ 30 kg	Háromhetente egyszer 162 mg 30 kg alatt
C _{max} (µg/ml)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{átlag} (µg/ml)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Akkumulációs C _{max}	1,72	1,32
Akkumulációs C _{min}	3,58	2,08
Akkumulációs C _{átlag} vagy AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 hét vagy 3 hét a két subcutan adagolási séma szerint

A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át érték el az intravénás alkalmazás után a 12. héten a 10 mg/ttkg dózis esetében (30 kg alatti testtömeg), illetve a 16. héten a 8 mg/ttkg dózis esetében (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg). Subcutan adagolás esetén a dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül 90%-át elérték a 12. hétre mind a kéthetente egyszeri, mind a háromhetente egyszeri 162 mg dózis esetében.

Felszívódás

A pJIA-s betegeknel subcutan adagolást követően a felszívódási felezési idő körülbelül 2 nap volt, a subcutan gyógyszerforma biohasznosulása pedig pJIA-s betegeknel 96%-nak bizonyult.

Eloszlás

A pJIA-s pediátriai betegeknel a centrális megoszlási térfogat 1,97 l volt, a perifériás megoszlási térfogat pedig 2,03 l, amely 4,0 l dinamikus egyensúlyi megoszlási térfogatot eredményezett.

Elimináció

A pJIA-ban szenvedő betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai azt mutatták, hogy a testméret hatással van a lineáris clearance-re, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 9. táblázat).

A pJIA-ban szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban történő subcutan adagolás esetén a RoActemra effektív $t_{1/2}$ értéke legfeljebb 10 nap a 30 kg alatti testtömegű betegeknél (háromhetente egyszer adott subcutan 162 mg), és legfeljebb 7 nap a 30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű betegeknél (kéthetente egyszer adott subcutan 162 mg). Az intravénás alkalmazást követően a tocilizumab kétfázisú eliminálón keresztül ürül a keringésből. A tocilizumab össz clearance-e koncentrációfüggő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance összegéből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai analízis egyik paramétereként becsülték meg, és értéke 6,25 ml/óra volt. A koncentrációfüggő nem lineáris clearance-nek főként kis tocilizumab koncentrációk esetén van jelentős szerepe. Amikor nagyobb tocilizumab koncentrációknál a nem lineáris clearance út telítődik, az eliminációt főleg a lineáris clearance határozza meg.

GCA

Subcutan alkalmazás

A RoActemra farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai modell alapján egy adatbázis elemzésének segítségével határozták meg, melyet 149 GCA-s, hetente egyszer subcutan 162 mg-os, vagy kéthetente egyszer subcutan 162 mg-os kezelésben részesülő beteg adataiból állítottak össze. A kidolgozott modell struktúrája azonos a korábban az RA-s betegek adataiból kidolgozott populációs farmakokinetikai modell struktúrájával (lásd 10. táblázat).

10 táblázat. a farmakokinetikai paraméterek becsült átlaga \pm SD, dinamikus egyensúlyi állapotban, GCA-ban subcutan dózis alkalmazása után

Tocilizumab PK paraméterei	Subcutan	
	162 mg kéthetente	162 mg hetente
C_{max} (μ g/ml)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} (μ g/ml)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{átlag}}$ (μ g/ml)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akkumulációs C_{max}	2,18	8,88
Akkumulációs C_{min}	5,61	9,59
Akkumulációs $C_{\text{átlag}}$ vagy AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 hét vagy 1 hét a két SC adagolási séma esetén

A RoActemra heti adagolását követően a dinamikus egyensúlyi állapot profilja majdnem egyenes volt, nagyon kicsi ingadozással a minimális és a maximális értékek között, míg a RoActemra kétheti adagolása esetén lényeges ingadozások voltak. A dinamikus egyensúlyi állapotot (AUC_{τ}) körülbelül a betegek 90%-a a 14. héten érte el a kéthetente kezelésben részesülő csoportban és a 17. héten a hetente kezelésben részesülő csoportban.

A jelenlegi farmakokinetikai jellemzés alapján RoActemra minimális koncentrációja a dinamikus egyensúlyi állapotban 50%-kal volt magasabb ebben a populációban, mint az RA populáció nagy adatbázisából származó átlagos koncentrációk átlaga. Ezeknek a különbségeknek az oka ismeretlen. A farmakokinetikai különbségeket nem kísérik jelentős farmakodinamikai paraméter-eltérések, így annak klinikai jelentősége ismeretlen.

A GCA-s betegeknél, magasabb expozíció volt megfigyelhető az alacsonyabb testtömegű betegeknél. A heti 162 mg dózis adagolásakor, a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ értéke 51%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél, mint azoknál a betegeknél, akiknek a testtömege 60 és

100 kg között volt. A minden második héten 162 mg dózissal történő kezelésnél a dinamikus egyensúlyi állapot $C_{\text{átlag}}$ értéke 129%-kal magasabb volt a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegekénél, mint azoknál a betegekénél, akiknek a testtömege 60 és 100 kg között volt. A 100 kg-nál nagyobb testtömegű betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (n=7).

Felszívódás

GCA-s betegekénél, subcutan adagolást követően a felszívódási $t_{1/2}$ körülbelül 4 nap volt. A subcutan gyógyszerforma biohasznosulása 0,8 volt. A T_{max} medián értéke a RoActemra heti adagolása mellett 3 nap, míg a tocilizumab kétheti adagolása mellett 4,5 nap volt.

Eloszlás

GCA-s betegekénél a centrális megoszlási térfogat 4,09 l, a perifériális megoszlási térfogat 3,37 l volt, amelynek következtében a megoszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban 7,46 l.

Elimináció

A RoActemra teljes clearance-e koncentráció-függő volt, a lineáris clearance és a nem lineáris clearance értékeiből tevődik össze. A lineáris clearance-et, a populációs farmakokinetikai elemzés során számították ki mint jellemzőt, értéke 6,7 ml/h volt GCA-s betegekénél.

GCA-s betegekénél dinamikus egyensúlyi állapotban a RoActemra effektív $t_{1/2}$ 18,3 és 18,9 nap között változott a hetente 162 mg dózisban részesülő, valamint 4,2 és 7,9 nap között változott a kéthetente 162 mg dózisban részesülő betegekénél. Magasabb szérumkoncentrációknál, amikor a RoActemra teljes clearance-ét a lineáris clearance határozza meg, az effektív $t_{1/2}$ érték körülbelül 32 nap volt, amit a populáció paramétereinek becsléséből számították ki.

Különleges populációk

Vesekárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a vesekárosodás a RoActemra farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban. Az RA-s és GCA-s populáció farmakokinetikai analízisben résztvevő betegek többségénél a veseműködés normális, vagy enyhén károsodott volt. Enyhe vesekárosodás (becsült kreatinin clearance Cockcroft-Gault képlet szerint) nem befolyásolta a RoActemra farmakokinetikáját.

A GCA-s vizsgálatokban részt vevő betegek körülbelül egyharmada szenvedett enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban a vizsgálatba való belépéskor (becsült kreatinin clearance 30-59 ml/perc). A RoActemra expozíciójára kifejtett hatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegekénél.

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekénél dózismódosítás nem szükséges.

Májkárosodás: nem végeztek formális vizsgálatot a májkárosodás RoActemra farmakokinetikájára gyakorolt hatásával kapcsolatban.

Kor, nem és etnikai hatások: az RA-s és GCA-s betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a kor, a nem, és az etnikai hovatartozás nem befolyásolta a RoActemra farmakokinetikáját.

Az sJIA-ban és a pJIA-ban szenvedő betegekkel végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok eredménye megerősítette, hogy a testméret az egyetlen kovariáns, melynek észrevehető hatása van a RoActemra farmakokinetikájára, beleértve az eliminációt és a felszívódást is, így a dózis megállapításánál figyelembe kell venni a testtömeget (lásd 8. és 9. táblázat).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel az IgG1 monoklonális antitesteknek vélhetően nincs lényeges karcinogenitási potenciálja.

Az elérhető nem-klinikai adatok bizonyították az IL-6-nak a különféle rák típusok malignus progressziójára és apoptózis rezisztenciájára gyakorolt hatását. Ezek az adatok nem utalnak a RoActemra-terápia során a rákos folyamat beindulásának és progressziójának releváns kockázatára. Nem észleltek továbbá proliferatív léziókat egy cynomolgus majmokon vagy IL-6 hiányos egereken végzett 6 hónapos, krónikus toxicitási vizsgálatban.

A rendelkezésre álló nem-klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a RoActemra-kezelés hatással lenne a fertilitásra. Nem figyeltek meg az endokrin és reproduktív szervrendszerre gyakorolt hatást egy cynomolgus majmokon végzett krónikus toxicitási vizsgálatban, és a reproduktív teljesítmény sem romlott IL-6 hiányos egereken. A korai gesztációs szakaszban RoActemra-t adva cynomolgus majmoknak nem figyeltek meg a terhességet vagy az embrionális/magzati fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatást. Magas szisztémás expozíció (>100-szoros humán expozíció) esetén azonban az 50 mg/ttkg/nap nagy dózisú csoportban a placebohoz és más, kisebb dózisú csoportokhoz hasonlítva az abortus/embrionális/magzati halálozás enyhe emelkedését észlelték. Bár az IL-6 nem tűnik kritikus jelentőségű citokinnek a magzati növekedés, vagy az anyai/magzati érintkezés immunológiai kontrollja szempontjából, a kapcsolat e megfigyelés és a RoActemra között nem zárható ki.

Egy murin analóggal végzett kezelés nem okozott toxicitást fiatal egerekben. Kiemelendő, hogy nem károsodott a csontnövekedés, az immunrendszer működése és a szexuális érés.

A RoActemra cynomolgus majmokonál megfigyelt nem-klinikai biztonságossági tulajdonságai alapján nincs különbség az intravénás és a subcutan adagolási mód között.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
L-arginin/L-arginin-hidroklorid
L-metionin
poliszorbát 80
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,9 ml oldat előretöltött fecskendőben (1-es típusú üveg), rögzített tűvel, amely egy 162 mg RoActemra-t tartalmazó előretöltött injekciós tollba van beleszerelve. A fecskendőt merev tűvédő sapka (elasztomer zárósapka polipropilén külső borítással) és dugattyú (fluororezinnel bevont butilgumi) zárja le.

Egy csomag 4 előretöltött injekciós tollat, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (3 × 4) előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A RoActemra egyszer használatos előretöltött injekciós tollként kerül forgalomba. Miután az előretöltött injekciós tollat kivette a hűtőszekrényből, várjon 45 percet a RoActemra beadása előtt, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre (18 °C – 28 °C) melegedhessen. Az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 3 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el a tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 3 percen belül, ki kell azt dobni egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha az aktiváló gomb megnyomása után a lila jelző nem mozdul, ki kell dobni az előretöltött injekciós tollat egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe. Ne próbálja meg még egyszer használni az előretöltött injekciós tollat. Ne ismétlje meg az injekciót egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse fel az Ön kezelését végző egészségügyi szakembert.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől illetve az enyhén sárgás színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az előretöltött injekciós tollban lévő RoActemra beadására vonatkozó részletes útmutató a betegájékoztatóban található.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. január 16.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. szeptember 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
Amerikai Egyesült Államok

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
Amerikai Egyesült Államok

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Koreai Köztársaság

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japán

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Szingapúr

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**
Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciaidőpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának oktatási anyagot kell biztosítania az RA, sJIA, pJIA és GCA terápiás javallatokhoz minden orvos számára, aki várhatóan a RoActemra-t rendelni illetve alkalmazni fogja, mely a következőket tartalmazza:

- Tájékoztató orvosok részére
- Tájékoztató nővérek részére
- Tájékoztató betegek részére

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az oktatási anyag tartalmát és formátumát a kommunikációs tervvel (mely tartalmazza a disztribúció módját is) együtt jóváhagyatni a nemzeti engedélyező hatósággal az oktatási anyag kiküldése előtt.

A „Tájékoztató orvosok részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Hivatkozás az Alkalmazási előírásra (pl. link az EMA honlapjára)
- A dózis kiszámítása (RA-s, sJIA-s és pJIA-s betegek), az infúzió elkészítése és az infúzió sebessége
- Súlyos fertőzések kockázata
 - A készítményt nem szabad adni aktív vagy feltételezett fertőzésben szenvedő betegeknek
 - A készítmény elfedheti az akut fertőzés jeleit és tüneteit ami késleltetheti a diagnózist
- Hepatotoxicitás kockázata
 - Óvatosan kell eljárni a tocilizumab-kezelés megkezdésének mérlegelésekor olyan betegeknél, akiknél az alanin-aminotranszferáz-szint (GPT vagy ALAT) vagy aszpartát-aminotranszferáz-szint (ASAT) a normálérték felső határának másfélszeresénél nagyobb. A kiinduláskor a normálérték felső határánál ötször nagyobb GPT- (ALAT-) vagy GOT- (ASAT-) szint esetén a betegek kezelése nem javasolt.
 - RA-s, GCA-s, pJIA-s és sJIA-s betegeknél a kezelés első 6 hónapjában a GPT- és GOT- (ALAT- és ASAT-) szintet minden 4–8. héten, majd ezt követően minden 12. héten monitorozni kell. A kezelés transzamináz-szintek alapján javasolt módosításait, beleértve a tocilizumab-kezelés leállítását, lásd a 4.2 pontban.
- A gastrointestinalis perforáció kockázata, különösen azoknál a betegeknél akiknek az anamnézisében diverticulitis vagy bélrendszeri fekély fordult elő

- Részletek a súlyos gyógyszer mellékhatások jelentéséhez
- „Tájékoztató betegek részére” (az orvosok adják át a betegek számára)
- Útmutató a makrofág aktivációs szindróma diagnosztizálásához sJIA-s betegeknél
- Ajánlások az adagolás felfüggesztésére sJIA-s és pJIA-s betegeknél

A „Tájékoztató nővérek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- A kezelési hibák és injekciós/infúzióval kapcsolatos reakciók megelőzése
 - Útmutató az injekció/infúzió elkészítéséhez
 - Az infúzió sebessége
- Az injekciós/infúzióval kapcsolatos reakciók ellenőrzése a betegnél
- Részletek a súlyos mellékhatások jelentéséhez

A „Tájékoztató betegek részére” a következő főbb elemeket kell, hogy tartalmazza:

- Betegtájékoztató (a szubkután forma használatáról szóló utasításokkal) (pl. link az EMA honlapjára)
- Betegfigyelmeztető kártya
 - ami felhívja a figyelmet a fertőzések kockázatára, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak. Továbbá néhány korábbi fertőzés újra kiújulhat.
 - ami felhívja a figyelmet arra, hogy a RoActemra-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhatnak a divertikulitisz szövődményei, melyek kezelés nélkül súlyossá válhatnak.
 - ami felhívja a figyelmet arra, hogy a RoActemra-kezelésben részesülő betegeknél kialakulhat súlyos májkárosodás. A betegeknél azonnal orvoshoz kell fordulni, ha a májkárosodás jeleit, tüneteit tapasztalják, beleértve a fáradtságot, hasi fájdalmat és sárgaságot.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliszorbát 80, szacharóz, dinátrium-foszfát dodekahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

80 mg/4 ml

1 db 4 ml-es injekciós üveg

4 db 4 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliszorbát 80, szacharóz, dinátrium-foszfát dodekahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/10 ml
1 db 10 ml-es injekciós üveg
4 db 10 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg tocilizumabot tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Poliszorbát 80, szacharóz, dinátrium-foszfát dodekahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát és injekcióhoz való víz. További információért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

400 mg/20 ml
1db 20 ml-es injekciós üveg
4 db 20 ml-es injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás infúzióhoz

A felhígított készítményt azonnal fel kell használni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

4 előretöltött fecskendő
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 25-30 percen keresztül szobahőmérsékleten

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

roactemra 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ (Blue box-szal)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumab előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Gyűjtőcsomagolás: 12 (3 × 4) előretöltött fecskendő
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 25-30 percen keresztül szobahőmérsékleten.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

roactemra 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZ (Blue box nélkül)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben

4 előretöltött fecskendő. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szubkután alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett fecskendőt hagyja legalább 25-30 percen keresztül szobahőmérsékleten

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

roactemra 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, ACTPen®
4 előretöltött injekciós toll
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül szobahőmérsékleten állni

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

roactemra toll 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ (Blue box-szal)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, ACTPen®
Gyűjtőcsomagolás: 12 (3 × 4) előretöltött injekciós toll
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1.

79639

Grenzach-Wyhlen

Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

roactemra toll 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZ (Blue box nélkül)- Gyűjtőcsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
tocilizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

162 mg tocilizumabot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, ACTPen®
4 előretöltött injekciós toll. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem értékesíthető.
162 mg/0,9 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Felhasználás előtt a dobozából kivett előretöltött injekciós tollat hagyja 45 percen keresztül szobahőmérsékleten állni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/08/492/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

roactemra toll 162 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RoActemra 20 mg/ml steril koncentrátum
tocilizumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

80 mg/4 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RoActemra 20 mg/ml steril koncentrátum
tocilizumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RoActemra 20 mg/ml steril koncentrátum
tocilizumab
iv.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

iv. infúzió

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

400 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RoActemra 162 mg injekció
tocilizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg/0,9 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

RoActemra 162 mg injekció
tocilizumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

162 mg/0,9 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

tocilizumab

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. Pont.

Ezen a betegtájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell a RoActemra-val történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RoActemra hatóanyaga a tocilizumab, amely egy speciális immunsejtek által előállított fehérje (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében. A RoActemra csökkenti a betegség tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja a napi tevékenységeit végezni. A RoActemra lassítja az ízületek porcainak és csontjainak betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi a mindennapi tevékenységeinek ellátását.

- **A RoActemra-t felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos aktív reumás ízületi gyulladás, egy autoimmun betegség kezelésére alkalmazható, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel. A RoActemra-t általában metotrexáttal kombinálva alkalmazzák. Azonban a RoActemra önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.
- A RoActemra felnőttek esetében a súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladás kezelésére korábbi metotrexát-kezelés nélkül is alkalmazható.

- **A RoActemra-t gyermekek esetében sJIA kezelésére alkalmazzák.** A RoActemra-t 2 éves és annál idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik **aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)**, egy gyulladásoos betegségben szenvednek, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, valamint lázat és bőrkiütést okoz. A RoActemra-t az sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.
- **A RoActemra-t gyermekek esetében pJIA kezelésére alkalmazzák.** A RoActemra-t 2 éves és annál idősebb gyermekek kezelésére alkalmazzák, akik aktív **poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)**, egy gyulladásoos betegségben szenvednek, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza. A RoActemra-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák és metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.
- **A RoActemra-t felnötteknél és 2 éves és annál idősebb gyermekeknél súlyos vagy életet veszélyeztető citokinfelszabadulási szindróma kezelésére alkalmazzák** olyan betegeknel, akiknel bizonyos típusú daganatok kezelésére kiméra antigén-receptor (CAR) T-sejt-terápiát alkalmaztak, és ennek mellékhatásaként **citokinfelszabadulási szindróma** alakult ki.
- **A RoActemra** a koronavírus-betegség 2019 (COVID-19) kezelésére javasolt olyan **felnötteknél**, akik szisztémás kortikoszteroidokat kapnak és kiegészítő oxigénkezelésre vagy gépi lélegeztetésre szorulnak.

2. Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a RoActemra-t

- ha **allergiás** a tocilizumabra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az infúziót beadó kezelőorvosnak vagy a szakszemélyzetnek.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RoActemra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, nehézlégzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak duzzadását vagy az infúzió alatt illetve után bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**
- Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. A RoActemra csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el a kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi a RoActemra-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testsúlycsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünete alakulnak ki Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.
- Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitíse**, mondja el a kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.
- Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdi a RoActemra-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.

- **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el a kezelőorvosának (akár felnőtt akár gyermekkorú a beteg). A RoActemra-kezelés elkezdése előtt minden betegnél, de különösképpen gyermekek esetében, az összes előírt immunizációt el kell végezni, kivéve, ha sürgős kezelés megkezdése szükséges. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be RoActemra-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.
- Ha Önnek a **szív- és érrendszeret érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. A RoActemra-kezelés alatt szükséges lehet ezeket ellenőrizni.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A RoActemra-kezelést megelőzően és a kezelés során a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

Gyermekek és serdülők

A RoActemra nem javasolt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban **makrofág aktivációs szindrómája** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el a kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a RoActemra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről (vagy gyermeke gyógyszereiről, ha ő a beteg), beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. A RoActemra befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a **koleszterinszint** csökkentésére
- kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin), **magas vérnyomás** kezelésére
- teofillin, az **asztma** kezelésére
- warfarin vagy fenpropakumon, **vérhígítóként** használják
- fenitoin, **görcsök** kezelésére,
- ciklosporin, az **immunrendszer gyengítésére**, szervátültetés esetén
- benzodiazepinek (pl. temazepam), a **szorongás enyhítésére**.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a RoActemra alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, sJIA vagy pJIA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A RoActemra-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még 3 hónapig.

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön RoActemra-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást.

Nem ismert, hogy a RoActemra átjut-e az anyatejbe.

Az ezidáig rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy ez a kezelés befolyásolja a termékenységet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A RoActemra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 26,55 mg nátriumot tartalmaz a maximális 1200 mg-os adagban, amit Önnek nátriumszegény diéta esetén figyelembe kell vennie. Ugyanakkor a gyógyszer 1025 mg-nál kisebb dózisa kevesebb, mint 23 mg nátriumot tartalmaznak, azaz gyakorlatilag nátriummentesek.

3. Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?

Ezt a gyógyszert csak az Ön kezelőorvosa írhatja fel.

A RoActemra-t **orvos vagy nővér fogja Önnek egy vénájába beadni, egy kis csövön át.** Az oldatot felhígítják, megkezdik az intravénás infúzió beadását, majd megfigyelik Önt a kezelés időtartama alatt és azt követően.

Reumatoid arthritisztes felnőtt betegek

A szokásos RoActemra adag 8 mg testtömeg kilogrammonként (ttkg). Attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre, orvosa 4 mg/ttkg-ra csökkentheti az adagját, majd ismét 8 mg/ttkg-ra növelheti, amikor indokolt.

A RoActemra-t a felnőttek 4 hetente egyszer egy órán keresztül az egyik vénájukba egy kis csövön át fogják kapni (intravénás infúzió).

sJIA-ban szenvedő gyermekek (2 éves vagy annál idősebb)

A RoActemra szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **12 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva.**
- Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva.**

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

SJIA-s gyermekek a RoActemra-t 2 hetente egyszer fogják kapni, egy órán keresztül az egyik vénájukba, egy kis csövön át (intravénás infúzió).

pJIA-ban szenvedő gyermekek (2 éves vagy annál idősebb)

A RoActemra szokásos adagja az Ön testtömegétől függ.

- Ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb: az adag **10 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva.**
- Ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb, az adag **8 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva.**

Az adagot az Ön testtömege alapján számolják ki minden egyes alkalmazás előtt.

PJIA-s gyermekek a RoActemra-t 4 hetente egyszer fogják kapni, egy órán keresztül az egyik vénájukba, egy kis csövön át (intravénás infúzió).

CRS-ben szenvedő betegek

A RoActemra szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammmra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg vagy annál nagyobb.** Az adag **12 mg minden egyes testtömegkilogrammmra számítva, ha az Ön testtömege 30 kg-nál kevesebb.**

A RoActemra-t lehet önállóan vagy kortikoszteroidokkal kombinálva alkalmazni.

COVID-19-ben szenvedő betegek

A RoActemra szokásos adagja **8 mg minden egyes testtömeg kilogrammra számítva**. Szükség lehet egy második adag beadására is.

Ha az előírtnál több RoActemra-t kapott

Mínt hogy a RoActemra-t orvos vagy nővér adja be Önnek, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha kimarad egy adag RoActemra

Mínt hogy a RoActemra-t orvos vagy nővér adja be Önnek, nem valószínű, hogy egy adag kimarad. Ha mégis fél ettől, beszélje meg orvosával vagy a nővérral.

Ha idő előtt abbamarad a RoActemra alkalmazása

Ne hagyja abba a RoActemra-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mínt minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások a RoActemra utolsó adagjának beadása után még legalább három hónapig jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz.

Ezek gyakoriak: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

Allergiás reakciók az infúzió beadása alatt vagy azt követően:

- nehézlégzés, szorító érzés a mellkasban vagy kábultság
- bőrkkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** forduljon a kezelőorvosához.

Súlyos fertőzések tünetei

- láz és hidegrázás
- száj- vagy bőrhólyagok
- gyomorfájás

Májkárosodás jelei és tünetei

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- fáradtság
- hasi fájdalom
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése)

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Nagyon gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek

- felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás
- magas vérzsír- (koleszterin) szint

Gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás)
- övsömör (herpesz zoster)
- szájon kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok
- néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz)
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás)
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás
- száj kifeléyesedése, gyomorfájás
- folyadékfelhalmozódás (ödéma) a lábszárakban, testsúlynövekedés
- köhögés, légzési nehézség
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia)
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek)
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint
- alacsony fibrinogénszint (véralkotásban szerepet játszó fehérje) a vérben

Nem gyakori mellékhatások:

Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás)
- piros, duzzadt területek a szájon
- magas vérzsírértékek (trigliceridszintek)
- gyomorfekély
- vesekövek
- pajzsmirigy-alulműködés

Ritka mellékhatások:

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- Stevens-Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet)
- halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafíliázis [halálos kimenetelű])
- májgyulladás (hepatitisz), sárgaság

Nagyon ritka mellékhatások:

Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során
- májelégtelenség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

sJIA-ban szenvedő gyermekek

Általánosságban, az sJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid artritiszben szenvedő felnőtteknél észlelt mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: az orr- és a torokgyulladás, hasmenés, fehérvérsejtszám-csökkenés és emelkedett májenzim-szintek.

pJIA-ban szenvedő gyermekek

Általánosságban, a pJIA-s betegeknél előforduló mellékhatások hasonlóak voltak a reumatoid artritiszben szenvedő felnőtteknél észlelt, mellékhatásokhoz. Néhány mellékhatást gyakrabban tapasztaltak: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és fehérvérsejtszám-csökkenés.

5. Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RoActemra

- A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.
A 4 ml-es injekciós üveg 80 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).
A 10 ml-es injekciós üveg 200 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).
A 20 ml-es injekciós üveg 400 mg tocilizumabot tartalmaz (20 mg/ml).
- Egyéb összetevői a szacharóz, poliszorbát 80, dinátrium-foszfát dodekahidrát, nátrium-dihidrogén-foszfát dihidrát és injekcióhoz való víz.

Milyen a RoActemra külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A RoActemra egy oldatos infúzióhoz való koncentrátum. A koncentrátum egy tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga folyadék.

A RoActemra oldatos infúzióhoz való koncentrátum 4 ml-es, 10 ml-es és 20 ml-es injekciós üvegekben található. A dobozban 1 vagy 4 injekciós üveg található. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N. V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd.

Tel: +44 (0) 208 987 5600

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak

Útmutató az alkalmazás előtti hígításhoz

A parenterálisan alkalmazott gyógyszereket beadás előtt vizuálisan ellenőrizni kell, hogy látható részecskéktől mentesek-e, illetve tapasztalható-e elszíneződés. Csak a tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, látható részecskéktől mentes oldat hígítható. Steril tűt és fecskendőt kell használni a RoActemra elkészítéséhez.

RA-s, COVID-19-ben szenvedő és CRS-es felnőtt betegek (30 kg-os vagy annál nagyobb testtömeg)

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját (0,4 ml/kg) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

Alkalmazása gyermekpopuláció esetén

30 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű sJIA-s, pJIA-s és CRS-es betegek

Egy 100 ml-es infúziós zsákból szívjon ki -aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját (**0,4 ml/kg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be a 100 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 100 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s és CRS-es betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki -aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját (**0,6 ml/kg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

30 kg-nál kisebb testtömegű pJIA-s betegek

Egy 50 ml-es infúziós zsákból szívjon ki – aseptikus körülmények között – a beteg adagjához szükséges RoActemra koncentrátum térfogatával megegyező térfogatú, steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatot. A RoActemra koncentrátum szükséges adagját (**0,5 ml/kg**) szívja ki az injekciós üvegből, és fecskendezze be az 50 ml-es infúziós zsákba. Az össztérfogatnak 50 ml-nek kell lennie. Az infúziós zsák óvatos mozgatásával úgy keverje össze az oldatot, hogy elkerülje a habzást.

A RoActemra csak egyszeri használatra alkalmazható.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

tocilizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell a RoActemra-val történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegájékoztató tartalma:

1. **Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**
2. **Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt**
3. **Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?**
4. **Lehetséges mellékhatások**
5. **Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?**
6. **A csomagolás tartalma és egyéb információk**

1. Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RoActemra hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladásos folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

A RoActemra-t az alábbi betegségek kezelésére alkalmazzák:

- **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.
- **olyan felnőtteknél**, akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

A RoActemra csökkenti a reumás ízületi gyulladás tüneteit, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja napi tevékenységeit végezni. A RoActemra lassítja az ízületek porcainak és csontjainak a betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi mindennapi tevékenységeinek ellátását.

A RoActemra-t általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban a RoActemra önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

- **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat.

A RoActemra csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisének csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés RoActemra-val történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

- olyan 1 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik **aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)** szenvednek, ami egy gyulladós betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

A RoActemra-t a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

- olyan 2 éves és annál idősebb **gyermekek és serdülők kezelésére**, akik aktív **poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)** szenvednek. Ez egy gyulladós betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

A RoActemra-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

2. Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a RoActemra-t

- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza a RoActemra-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RoActemra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**
- Ha a RoActemra beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta Önnek, hogy adja be a következő adagot.

- Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. A RoActemra csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- Ha már volt **tuberkulózisa**, mondja el a kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi a RoActemra-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.
- Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitise**, mondja el kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.
- Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik a RoActemra-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.
- **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. A RoActemra-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be RoActemra-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.
- Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el kezelőorvosának. A RoActemra-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A RoActemra-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

Gyermekek és serdülők

A szubkután RoActemra injekció alkalmazása 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt. A RoActemra nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban **makrofág aktivációs szindrómája** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a RoActemra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. A RoActemra befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére
- kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin), magas vérnyomás kezelésére
- teofillin, az asztma kezelésére
- warfarin vagy fenprokumon, vérhígítóként használják

- fenitoin, görcsök kezelésére,
- ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén
- benzodiazepinek (pl. temazepam), a szorongás enyhítésére.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a RoActemra alkalmazása nem javasolt a reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz (sJIA), poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz (pJIA) vagy óriássejtes artériagyulladás (GCA) kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A RoActemra-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még 3 hónapig.

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön RoActemra-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy a RoActemra átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, szisztémás juvenilis idiopátiás artritisz, poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritisz és óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

A készítmény ajánlott adagja reumás ízületi gyulladásban és óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), hetente egyszer adva.

Szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (1 évesek és annál idősebbek)

A RoActemra szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **kéthetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **hetente egyszer**.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek és serdülők (2 éves és annál idősebb)

A RoActemra szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **háromhetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), **kéthetente egyszer**.

A RoActemra-t injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején a RoActemra-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban

dönthet úgy, hogy a RoActemra-t Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának a RoActemra-t. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell a RoActemra-t beadni azoknak a betegeknek, például gyermekeknek, akik nem tudják azt beadni magukat.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több RoActemra-t alkalmazott

Mint hogy a RoActemra-t egy előretöltött fecskendő segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a RoActemra-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.
- Ha Ön kéthetente kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon ill. adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja ill. adassa be.
- Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a RoActemra-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermek vagy serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a RoActemra-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.
- Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a RoActemra-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a RoActemra alkalmazását

Ne hagyja abba a RoActemra-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások a RoActemra utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz.

Ezek gyakoriak, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

Allergiás reakciók az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

- légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** értesítse a kezelőorvosát.

Súlyos fertőzések tünetei:

- láz és hidegrázás
- száj- vagy bőrhólyagok
- gyomorfájás

Májkárosodás jelei és tünetei

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- fáradtság
- hasi fájdalom
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése)

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Nagyon gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthetnek

- felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás
- magas vérzsír (*koleszterin*) szint
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás)
- övsömör (herpesz zoster)
- szájban kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok
- néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz)
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás)
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás
- száj kifeléyesedése, gyomorfájás
- folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés
- köhögés, légzési nehézség
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia)
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek)
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint
- alacsony fibrinogénszint (vérclotálásban szerepet játszó fehérje) a vérben

Nem gyakori mellékhatások:

Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás)
- piros, duzzadt területek a szájban
- magas vérzsírértékek (trigliceridszintek)
- gyomorfekély
- vesekövek
- pajzsmirigy-alulműködés

Ritka mellékhatások:

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- Stevens–Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet)
- Halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű])

- a máj gyulladása (hepatitisz), sárgaság

Nagyon ritka mellékhatások:

Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során
- májelégtelenség

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és lecsökkent fehérvérsejtszám.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött fecskendő címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozukban.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelen ill. sárgás színtől eltérően elszíneződött, vagy az előretöltött fecskendő bármely része sérültnek látszik.

A fecskendőt nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 5 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött fecskendő felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, ki kell dobnia egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

Ha a tű beszúrása után nem tudja benyomni a tolórudat, ki kell dobnia az előretöltött fecskendőt egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RoActemra?

- A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.
Egy 0,9 ml-es előretöltött fecskendő 162 mg tocilizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

Milyen a RoActemra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A RoActemra egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy enyhén sárgás színű.

A RoActemra 0,9 ml-es előretöltött fecskendőként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz.

Egy csomag 4 előretöltött fecskendőt, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (3x4) előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Mit kell tudnia a RoActemra előretöltött fecskendő biztonságos alkalmazásához?

Fontos, hogy elolvassa, megértse és kövesse ezeket az utasításokat ahhoz, hogy Ön vagy gondozója a RoActemra előretöltött fecskendőt megfelelően tudja alkalmazni. Ezek az utasítások nem helyettesítik az egészségügyi szakember által nyújtott oktatást. Mielőtt Ön először alkalmazná a RoActemra előretöltött fecskendőt, az ellátását végző egészségügyi szakember meg fogja mutatni Önnek, hogy hogyan kell azt megfelelően előkészíteni és beadni. Bármilyen kérdés esetén kérdezze meg az Önt ellátó egészségügyi szakembert. Ne próbálja meg beadni az injekciót mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy hogyan kell használni a RoActemra előretöltött fecskendőt.

Kérjük, a legfontosabb információkért, melyeket a gyógyszerrel kapcsolatban tudnia kell, olvassa el a RoActemra előretöltött fecskendő betegtájékoztatóját is. Fontos, hogy a RoActemra kezelés ideje alatt mindvégig maradjon kapcsolatban az Ön ellátását végző egészségügyi szakemberrel.

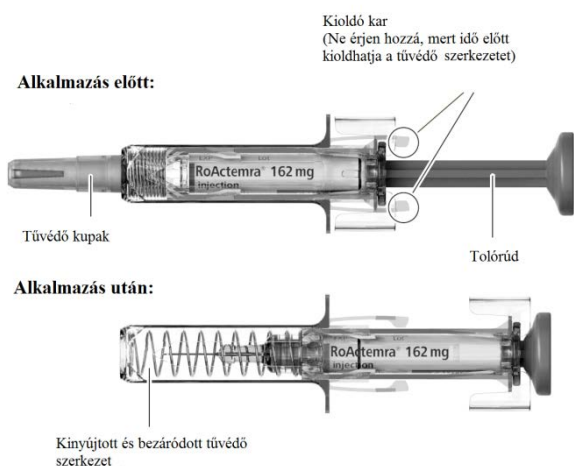
Fontos információ:

- Ne alkalmazza a fecskendőt, ha az sérültnek látszik.
- Ne alkalmazza, ha a gyógyszer zavaros, homályos, elszíneződött vagy részecskéket tartalmaz.
- Soha ne próbálja szétszedni a fecskendőt.
- Ne vegye le a tűvédő kupakot, amíg nem készült fel az injekció beadására.
- Ne adja be a bőrét fedő ruházaton keresztül.
- Soha ne alkalmazza újra ugyanazt az előretöltött fecskendőt.
- Ne érjen hozzá a tűvédő szerkezetet kioldó karokhoz, mert ez a fecskendő sérülését okozhatja.

Tárolás

A RoActemra fecskendő és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó. A fecskendőt mindig hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten kell tárolni. A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött fecskendő 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. Az előretöltött fecskendőket tartsa a dobozukban. A fecskendő fagyástól és fénytől védve tárolandó. A fecskendőket tartsa szárazon.

Az előretöltött fecskendő részei



Az injekció beadásához a következőkre lesz szüksége:

A csomagolás tartalmazza:

- Előretöltött fecskendő

A csomagolás nem tartalmazza:

- Alkoholos törülköző
- Steril vattacsomó vagy géz
- Szűrásbiztos tárolóedény vagy tügyűjtő edény a tűvédő kupak és a használt fecskendő biztonságos tárolásához

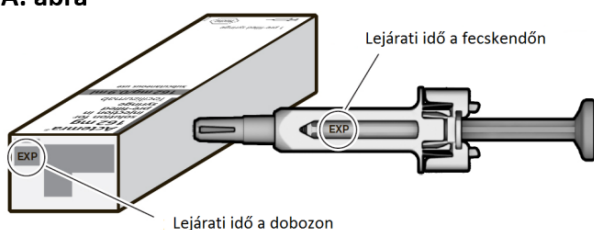
Hely az előkészületekhez:

- Keressen egy jól megvilágított, tiszta, sík felületet mint pl. egy asztalt

1. lépés: nézze meg és ellenőrizze le a fecskendőt

- Vegye ki a fecskendőt tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből és nyissa ki. Ne érjen hozzá a fecskendőn a tűvédő szerkezetet kioldó karokhoz, mert ez a fecskendő sérülését okozhatja.
- Vegye ki a dobozból a fecskendőt, majd nézze meg és ellenőrizze le a fecskendőt, valamint a fecskendőben lévő gyógyszert. Ez azért fontos, hogy meggyőződjön afelől, hogy a fecskendő és a gyógyszer is biztonságosan alkalmazható.
- Nézze meg a lejárati dátumát a dobozon és a fecskendőn (lásd A. ábra), és ellenőrizze, hogy a lejárati idő nem múlt-e el (nem járt-e le). Ne alkalmazza a fecskendőt, ha a gyógyszer lejárati dátuma már elmúlt. Ez a fecskendő és a gyógyszer biztonságos alkalmazása miatt fontos.

A. ábra



Dobja ki és ne alkalmazza a fecskendőt, ha:

- a gyógyszer zavaros
- a gyógyszerben részecskék láthatók
- a gyógyszernek a színtelen ill. sárgás színűtől eltérő színe van
- a fecskendő bármelyik része sérültnek látszik

2. lépés: hagyja a fecskendőt szobahőmérsékletűre felmelegedni

- Ne vegye le a fecskendőről a tűvédő kupakot az 5. lépésig. A tűvédő kupak korai eltávolítása a gyógyszer beszáradását és a tű eltömődését okozhatja.
- Helyezze a fecskendőt egy tiszta, sík felületre, és hagyja a fecskendőt kb. 25-30 percig szobahőmérsékletűre felmelegedni. Ha nem várja ki, amíg a fecskendő felveszi a szobahőmérsékletet, az injekció beadása kellemetlen lehet és előfordulhat, hogy nehéz lesz benyomni a tolórúdat.
- A fecskendőt nem szabad más módon felmelegíteni.

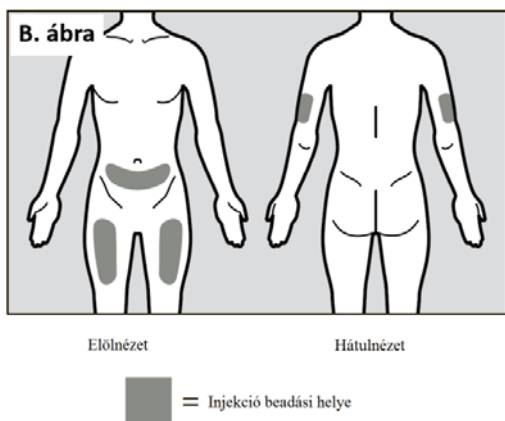
3. lépés: mossa meg a kezét

- Mossa meg a kezét szappannal és vízzel.

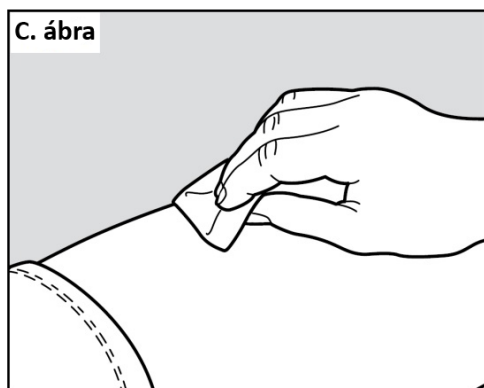
4. lépés: válassza ki és készítse elő az injekció beadásának helyét

- Az injekció beadására ajánlott helyek a comb elülső és középső része, valamint a has köldök alatti, alsó része, a közvetlen a köldök körüli, 5 cm-es terület kivételével. (lásd B. ábra)

- Ha az injekciót gondozója adja be Önnek, akkor azt a felkarok külső részébe is beadhatja (lásd B. ábra)



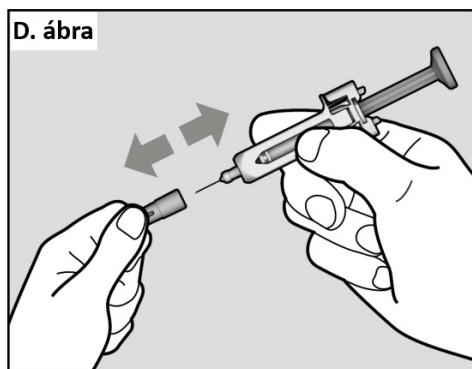
- Minden alkalommal más helyre adja be az injekciót, legalább három centiméterre attól a területtől, ahová az előző injekciót szúrta.
- Ne adja be olyan területre, melyet öv vagy nadrágszín irritálhat. Ne adja be anyajegybe, hegbe, zúzódott területbe, ill. olyan helyre, ahol a bőre érzékeny, kipirosodott, meg van keményedve vagy nem ép.
- A fertőzésveszély csökkentése érdekében tisztítsa meg a területet az alkoholos törlőkendővel (lásd C. ábra).



- Várjon kb. 10 másodpercet, amíg a bőre megszárad.
- Az injekció beadása előtt ne érintse meg a megtisztított területet. A megtisztított területet ne legyezze és ne fújja.

5. lépés: távolítsa el a tűvédő kupakot

- Ne tartsa a fecskendőt a tolórúdnál fogva, mialatt leveszi róla a tűvédő kupakot.
- Fogja meg erősen a fecskendő testét az egyik kezével, és húzza le a tűvédő kupakot a másikkal. (lásd D. ábra). Ha nem sikerül levennie a tűvédő kupakot, kérjen segítséget gondozójától vagy forduljon az Önt ellátó egészségügyi szakemberhez.



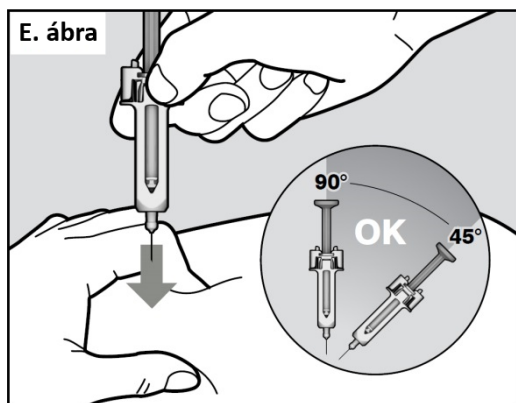
- Ne nyúljon a tűhöz, és a tű se érjen más felülethez.
- Előfordulhat, hogy a tű hegyén egy cseppnyi folyadék látható. Ez normális jelenség.
- Dobja be a tűvédő kupakot szűrőbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtő edénybe.

MEGJEGYZÉS: A tűvédő kupak eltávolítása után a fecskendőt azonnal fel kell használni.

- Amennyiben nem használja fel a kupak eltávolítását követő 5 percen belül, akkor dobja ki a fecskendőt szűrőbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtő edénybe, és használjon egy új fecskendőt. Ha a tűvédő kupakot 5 percnél hosszabb ideje távolította el, nehezebb lehet az injekció beadása, mivel a gyógyszer beszáradhat és eltömítheti a tűt.
- Eltávolítása után soha ne tegye vissza a tűvédő kupakot.

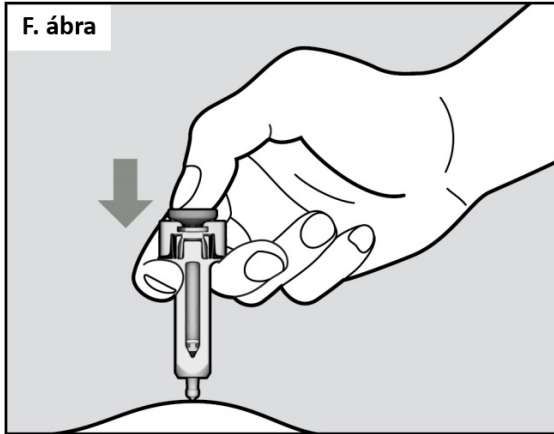
6. lépés: adja be az injekciót

- Fogja kényelmesen a kezébe a fecskendőt.
- Annak érdekében, hogy a tűt biztosan megfelelő módon lehessen beszúrni a bőr alá, a szabad kezével csípje redőbe a laza bőrt a megtisztított injekciós területen. A bőr redőbe emelése azért fontos, mert ezáltal biztosítható, hogy a gyógyszer a bőr alá kerül (a zsírszövetbe), és nem mélyebbre (izomba). Ha izomba adják, az injekció beadása kellemetlen lehet.
- Ne fogja meg és ne nyomja a tolórudat, mialatt a tűt a bőrbe szúrja.
- Gyors és határozott mozdulattal szúrja be a tűt teljes hosszában az összecsípett bőrbe 45°-90°-os szögben. (lásd E. ábra).

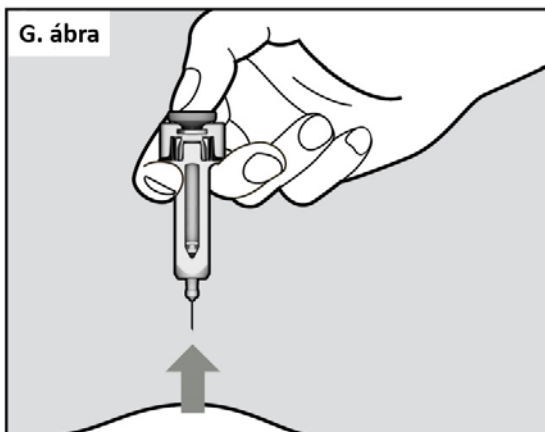


A beszúrás szögének helyes megválasztása azért fontos, mert ezáltal biztosítható, hogy a gyógyszer a bőr alá kerül (a zsírszövetbe), máskülönben az injekció beadása fájdalmas lehet, és a gyógyszer hatása esetleg elmaradhat.

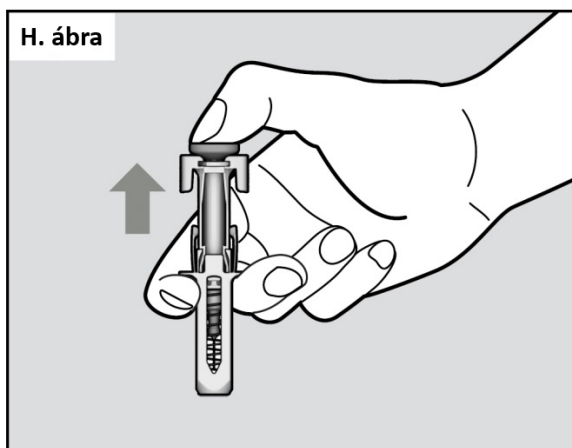
- Ezt követően a fecskendőt változatlan helyzetben tartva engedje el a bőrredőt.
- A tolórudat óvatosan, teljes hosszában benyomva lassan adja be az összes gyógyszert. (lásd F. ábra). Annak érdekében, hogy a teljes gyógyszeradag beadásra kerüljön, és a tűvédő szerkezetet kioldó karok teljesen oldalra nyomódjanak, teljes hosszában nyomja be a tolórudat. Ha nem nyomja be teljesen a tolórudat, a tű kihúzása után a tűvédő nem fog kinyílni, és nem fogja befedni a tűt. Ha a tű nincs befedve, legyen óvatos, és a tűszúrás elkerülése érdekében tegye a fecskendőt szűrásbiztos tárolóedénybe.



- Miután teljes hosszában benyomta a tolórudat, tartsa továbbra is benyomva, hogy a tű kihúzása előtt biztosan a teljes gyógyszer mennyiség beadásra kerüljön.
- A tolórudat továbbra is benyomva tartva húzza ki a tűt a bőrből, ugyanabban a szögben mint ahogy beszúrta. (lásd G. ábra)
- Ha a tű beszúrása után nem tudja benyomni a tolórudat, ki kell dobnia az előretöltött fecskendőt egy szűrásbiztos hulladék tároló edénybe, és egy új előretöltött fecskendőt kell használnia (a 2. lépéstől újra kezdve). Ha továbbra is nehézséget tapasztal, forduljon az Önt ellátó egészségügyi szakemberhez.



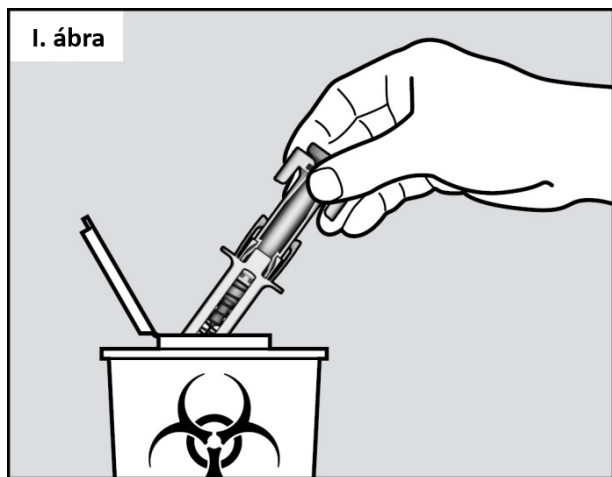
- Miután teljesen kihúzta a tűt a bőrből, elengedheti a tolórudat, ezt követően a tűvédő szerkezet körülveszi a tűt. (lásd H. ábra)



- Ha az injekció beadásának helyén vércseppek láthatók, nyomjon a beadási helyre vattacsomót vagy gézt, kb. 10 másodpercen keresztül.
- Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.

7. lépés: dobja ki a fecskendőt

- Ne próbálja meg visszatenni a kupakot a fecskendőre.
- A használt fecskendőket dobja szűrásbiztos tárolóedénybe vagy tűgyűjtő edénybe. Ha nincs ilyen edénye, kérdezze meg az ellátását végző egészségügyi szakembert vagy gyógyszerészt, hogy hol tud beszerezni tűgyűjtő edényt, ill. hogy milyen egyéb, szűrásbiztos tárolóedény használható a használt fecskendők biztonságos tárolásához. (lásd I. ábra)



Beszélje meg az Önt ellátó egészségügyi szakemberrel, hogy hogyan kell megfelelő módon eldobni a használt fecskendőket. Lehetséges, hogy a használt fecskendők eldobását helyi rendeletek vagy országos hatályú törvények szabályozzák.

A használt fecskendőket és a szűrásbiztos tárolóedényeket nem szabad a háztartási hulladékba dobni ill. újrahasznosítani.

- A megtelt dobozt az Önt ellátó egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze utasításainak megfelelően dobja ki.
- A szűrásbiztos tárolóedény mindig gyermekektől elzárva tartandó.

Túlérzékenységi reakciókkal (súlyos formáját anafilaxiának is nevezik) kapcsolatos tanácsok betegek részére

Ha Ön a rendelőn kívül a ROACTEMRA injekció beadása alatt vagy azt követően bármikor olyan tüneteket észlel (nem teljes felsorolás), mint pl. bőrkiütés, viszketés, hidegrázás, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzadása, mellkasi fájdalom, sípoló légzés, légzési vagy nyelési nehézség, szédülés vagy ájulásérzés, azonnal keresse fel a sürgősségi ellátást.

A súlyos fertőzések kockázatának csökkentését szolgáló korai felismeréssel és kezeléssel kapcsolatos tanácsok betegek részére

Figyeljen oda a fertőzésre utaló első jelekre, mint például:

- test fájdalmak, láz, hidegrázás
- köhögés, kellemetlen vagy szorító érzés a mellkasban, légszomj
- kipirulás, melegségérzet, szokatlan bőr vagy ízületi duzzanat
- hasi fájdalom, a has érzékenysége és/vagy a bélműködés megváltozása

Hívja fel orvosát és haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha azt gyanítja, hogy fertőzése van kialakulóban.

Ha aggódik, vagy kérdése van a fecskendővel kapcsolatban, kérje az Önt ellátó egészségügyi szakember vagy gyógyszerésze segítségét.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

RoActemra 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (ACTPen®)

tocilizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

Ezen a betegtájékoztatóon kívül Ön kap egy **Betegfigyelmeztető kártyát** is, mely fontos biztonságossági információt tartalmaz, amelyről tudnia kell a RoActemra-val történő kezelés előtt és a kezelés során.

A betegtájékoztató tartalma:

1. **Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?**
2. **Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt**
3. **Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?**
4. **Lehetséges mellékhatások**
5. **Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?**
6. **A csomagolás tartalma és egyéb információk**

1. Milyen típusú gyógyszer a RoActemra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A RoActemra hatóanyaga a tocilizumab, egy olyan fehérje, amit speciális immunsejtek állítanak elő (monoklonális antitest), amely gátolja egy speciális fehérje (citokin), az interleukin-6 működését. Ez a fehérje részt vesz a szervezet gyulladós folyamataiban, és ennek gátlása csökkentheti a gyulladást az Ön szervezetében.

A RoActemra-t az alábbi betegségek kezelésére alkalmazható:

- **felnőttek esetében** közepesen súlyos és súlyos, aktív reumás ízületi gyulladás (RA), egy autoimmun betegség kezelésére, amennyiben a korábbi kezelések nem jártak megfelelő eredménnyel.
- **olyan felnőtteknél**, akik korábban nem kaptak metotrexát-kezelést, ha súlyos, aktív és folyamatosan súlyosbodó (progresszív) reumás ízületi gyulladásuk van.

A RoActemra csökkenti a tüneteket, így az ízületek fájdalmát és duzzanatát, és segít abban is, hogy könnyebben tudja napi tevékenységeit végezni. A RoActemra lassítja az ízületek porcainak és csontjainak a betegség által kiváltott károsodását, és könnyebbé teszi mindennapi tevékenységeinek ellátását.

A RoActemra-t általában egy másik, reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazott metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva alkalmazzák. Azonban a RoActemra önmagában is adható, ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy a metotrexát nem adható Önnek.

- **felnőtteknél a verőerek egy betegségére, amit óriássejtes artéria gyulladásnak (GCA) neveznek**, ezt a test legnagyobb artériáinak, különösen a vért a fejbe és a nyakba szállító artériák gyulladása okozza. Tünetei lehetnek fejfájás, kimerültség és állkapocs-fájdalom. Agyvérzést és vakságot okozhat.

A RoActemra csökkentheti az Ön fejében, nyakában és karjaiban lévő artériák és vénák fájdalmát és duzzanatát.

Az óriássejtes artéria gyulladást gyakran szteroidnak nevezett gyógyszerekkel kezelik. Ezek általában hatékonyak, de magas dózisok hosszú távú alkalmazása mellett mellékhatások alakulhatnak ki. Az alkalmazott szteroidok dózisének csökkentése az óriássejtes artériagyulladás kiújulásához vezethet. A kezelés RoActemra-val történő kiegészítése azt jelenti, hogy a szteroidokat rövidebb ideig lehet alkalmazni, miközben az óriássejtes artériagyulladás továbbra is tünetmentes marad.

- **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akik *aktív szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben (sJIA)* szenvednek**, ami egy gyulladós betegség, mely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza, továbbá lázat és kiütést okoz.

A RoActemra-t a sJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

- **olyan 12 éves és annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére, akik *aktív poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben (pJIA)* szenvednek**. Ez egy gyulladós betegség, amely egy vagy több ízület fájdalmát és duzzanatát okozza.

A RoActemra-t a pJIA tüneteinek enyhítésére alkalmazzák. Metotrexáttal kombinálva vagy önmagában is adható.

2. Tudnivalók a RoActemra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a RoActemra-t

- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermek allergiás a tocilizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Ön vagy az Ön által gondozott beteg gyermeknek aktív, súlyos fertőzése van.

Amennyiben ezek közül bármelyik érvényes az Ön esetében, mondja el az orvosnak. Ne alkalmazza a RoActemra-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A RoActemra alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha az injekció beadása közben vagy azt követően **allergiás reakciókat**, így pl. szorító érzést a mellkasban, sípoló légzést, erős szédülést vagy kótyagosságot, az ajkak, a nyelv, az arc duzzadását, viszketést, csalánkiütést vagy bőrkiütést észlel, **azonnal forduljon a kezelőorvosához**.
- Ha a RoActemra beadását követően bármilyen allergiás tünetet észlelt, ne adja be a következő adagot mindaddig, amíg nem tájékoztatta erről kezelőorvosát ÉS kezelőorvosa azt nem mondta Önnek, hogy adja be a következő adagot.

- Ha bármilyen **fertőzése** van, akár rövid időtartamú vagy tartósan fennálló, vagy ha gyakran kap fertőzéseket. **Azonnal mondja el a kezelőorvosának**, ha nem érzi jól magát. A RoActemra csökkentheti a szervezet fertőzésekkel szembeni védekező képességét és súlyosbíthatja a már fennálló fertőzéseket vagy fokozhatja új fertőzések kialakulásának lehetőségét.
- Ha már volt **tuberkulózis**a, mondja el kezelőorvosának. Az orvos ki fogja vizsgálni, hogy fennállnak-e Önnél a tuberkulózis jelei és tünetei, mielőtt elkezdi a RoActemra-kezelést. Ha a kezelés során vagy azt követően a tuberkulózis (elhúzódó köhögés, testtömegcsökkenés, kedvetlenség, hőemelkedés) vagy bármely más fertőzés tünetei kialakulnak Önnél, azonnal forduljon a kezelőorvosához.
- Ha már volt **bélrendszeri fekélye** vagy **divertikulitise**, mondja el a kezelőorvosának. A tünetek lehetnek hasi fájdalmak és lázzal járó, a bélműködésben bekövetkező tisztázatlan eredetű változások.
- Ha **májbetegsége** van, mondja el a kezelőorvosának. Mielőtt elkezdik a RoActemra-kezelést az orvos májfunkció vizsgálatot írhat elő.
- **Ha a beteg védőoltást kapott a közelmúltban** vagy védőoltást tervez beadatni, mondja el kezelőorvosának. A RoActemra-kezelés elkezdése előtt minden betegnél az összes előírt immunizációt el kell végezni. Bizonyos típusú oltóanyagok nem adhatók be RoActemra-kezelés alatt.
- Ha rosszindulatú **daganatos** betegségben szenved, mondja el a kezelőorvosának. Orvosának el kell döntenie, hogy Ön ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.
- Ha Önnek a **szív- és érrendszert érintő kockázati tényezői** vannak, mint például magas vérnyomás és emelkedett koleszterinszintek, mondja el a kezelőorvosának. A RoActemra-kezelés alatt ezeket ellenőrizni szükséges.
- Ha közepesen súlyos vagy súlyos **vesekárosodásban** szenved, a kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önt.
- Ha **tartós fejfájása** van.

A RoActemra-kezelést megelőzően a kezelőorvosa vérvizsgálatok alapján ellenőrzi, hogy alacsony-e a fehérvérsejtszáma, vérlemezkeszáma vagy magasak-e a májenzim értékei.

Gyermekek és serdülők

A RoActemra előretöltött injekciós toll (ACTPen) alkalmazása 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt.

A RoActemra nem adható 10 kg-nál kisebb testtömegű sJIA-s gyermekeknek.

Ha egy gyermeknek volt már korábban **makrofág aktivációs szindrómája** (a vér speciális sejtjeinek fokozott működése és nem befolyásolható szaporodása), mondja el kezelőorvosának. Kezelőorvosának el kell döntenie, hogy ennek ellenére kaphat-e RoActemra-kezelést.

Egyéb gyógyszerek és a RoActemra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről. A RoActemra befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását és szükség lehet ezek adagolásának módosítására. **Mondja el a kezelőorvosának**, ha Ön olyan gyógyszert szed, ami a következő hatóanyagok közül bármelyiket tartalmazza:

- metilprednizolon, dexametazon, a gyulladás csökkentésére alkalmazva
- szimvasztatin vagy atorvasztatin, a koleszterinszint csökkentésére
- kalcium-csatorna blokkolók (pl. amlodipin), magas vérnyomás kezelésére
- teofillin, az asztma kezelésére

- warfarin vagy fenpropakumon, vérhígítóként használják
- fenitoin, görcsök kezelésére,
- ciklosporin, az immunrendszer gyengítésére, szervátültetés esetén
- benzodiazepinek (pl. temazepam), a szorongás enyhítésére.

A klinikai tapasztalat hiánya miatt, a RoActemra alkalmazása nem javasolt az RA, sJIA, pJIA vagy GCA kezelésére használatos más biológiai gyógyszerekkel együtt.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A RoActemra-t terhesség alatt nem szabad alkalmazni, csak nagyon indokolt esetben. Mondja meg kezelőorvosának, ha terhes, gyanítja, hogy terhes, vagy gyermekvállalást tervez.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és azt követően még 3 hónapig.

Hagyja abba a szoptatást, ha Ön RoActemra-t fog kapni, és beszéljen a kezelőorvosával. Az utolsó kezelését követően várjon legalább 3 hónapot, mielőtt elkezdi a szoptatást. Nem ismert, hogy a RoActemra átjut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ez a gyógyszer szédülést okozhat. Ha szédülést érez, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a RoActemra-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A kezelést csak reumás ízületi gyulladás, sJIA, pJIA vagy óriássejtes artériagyulladás diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti.

A készítmény ajánlott adagja

RA-s vagy GCA-s felnőtteknél 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), hetente egyszer adva.

Szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülők (12 évesek és annál idősebbek)

A RoActemra szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **hetente egyszer**.

Az előretöltött injekciós toll nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülők (12 éves és annál idősebb)

A RoActemra szokásos adagja a beteg testtömegétől függ.

- Ha a beteg testtömege **30 kg-nál kisebb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **háromhetente egyszer**.
- Ha a beteg testtömege **30 kg vagy annál nagyobb**: az adag 162 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), **kéthetente egyszer**.

Az előretöltött injekciós toll nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

A RoActemra-t injekcióként, a bőr alá (*szubkután*) kell beadni. A kezelés elején a RoActemra-t (ACTPen®) csak kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be, kezelőorvosa azonban dönthet úgy, hogy a RoActemra-t Ön saját magának is beadhatja. Ebben az esetben meg fogják Önt tanítani arra, hogy hogyan adja be önmagának a RoActemra-t. A szülők és gondozók oktatást kapnak arról, hogyan kell a RoActemra-t alkalmazni azoknál a betegeknél, például gyermekeknél, akik nem tudják azt beadni maguknak.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció önmagának vagy az Ön által gondozott serdülő betegnek történő beadásával kapcsolatban. A gyógyszer beadására vonatkozó részletes alkalmazási útmutató a betegtájékoztató végén található.

Ha az előírtnál több RoActemra-t alkalmazott

Mínt hogy a RoActemra-t egy előretöltött injekciós toll segítségével adják be, nem valószínű, hogy a szükségesnél többet fog kapni. Ha mégis fél ettől, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Ha egy reumás ízületi gyulladásban vagy óriássejtes artériagyulladásban szenvedő felnőtt vagy egy szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a RoActemra-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza.

- Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag. Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy hetente beadandó adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja ill. adassa be magának.
- Ha Ön kéthetente kap egy injekciót, és észleli, hogy ez kimaradt az eredeti időponthoz képest 7 napon belül, azonnal adjon, illetve adasson be magának egy adagot, a következő adagot pedig az eredetileg is tervezett, soron következő időpontban adja, illetve adassa be.
- Ha a hetente vagy kéthetente beadandó adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a RoActemra-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha egy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő serdülő kihagy vagy elfelejt beadni egy adagot

Nagyon fontos, hogy a RoActemra-t pontosan a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően alkalmazza. Mindig tartsa számon, hogy mikor esedékes a következő adag.

- Ha 7 napon belül észleli, hogy kihagyott egy adagot, a kimaradt adagot a soron következő időpontban adja, illetve adassa be magának.
- Ha az adagot több mint 7 napja kellett volna megkapnia, vagy bizonytalan, hogy mikor kell beadni a RoActemra-t, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha idő előtt abbahagyja a RoActemra alkalmazását

Ne hagyja abba a RoActemra-kezelést anélkül, hogy megbeszélte volna orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A mellékhatások a RoActemra utolsó adagjának beadása után még három hónapig vagy azon túl is jelentkezhetnek.

Lehetséges súlyos mellékhatások: azonnal forduljon orvoshoz.

Ezek gyakoriak, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

Allergiás reakciók az injekciós kezelés alatt, vagy utána:

- légzési nehézség, szorító érzés a melkasban vagy kábultság
- bőrkiütés, viszketés, csalánkiütés, az ajkak, a nyelv vagy az arc duzzanata

Ha ezek bármelyikét észleli, **azonnal** értesítse kezelőorvosát.

Súlyos fertőzések tünetei:

- láz és hidegrázás
- száj- vagy bőrhólyagok
- gyomorfájás

Ha ezek bármelyikét észleli, értesítse kezelőorvosát, **amint lehet**.

Májkárosodás jelei és tünetei

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- fáradtság
- hasi fájdalom
- sárgaság (a bőr és a szemek sárga elszíneződése)

Nagyon gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül 1 vagy több beteget érinthetnek

- felső légúti fertőzések, a következő jellemző tünetekkel: köhögés, orrdugulás, orrfolyás, torokfájás és fejfájás
- magas vérzsírértékek (*koleszterinszint*)
- az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

Gyakori mellékhatások:

Ezek 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás)
- övsömör (herpesz zoster)
- szájban kialakuló herpesz (herpesz simplex), hólyagok
- néha lázzal és hidegrázással együttjáró bőrfertőzések (cellulitisz)
- bőrkiütés és viszketés, csalánkiütés
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók
- szemfertőzés (kötőhártya-gyulladás)
- fejfájás, szédülés, magas vérnyomás
- száj kifekélyesedése, gyomorfájás
- folyadék felhalmozódása (ödéma) a lábszárakban, testtömegnövekedés
- köhögés, légzési nehézség
- vérvizsgálattal igazolt alacsony fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia)
- kóros májfunkciós tesztek (emelkedett transzaminázszintek)
- vérvizsgálattal igazolt, emelkedett bilirubinszint
- alacsony fibrinogénszint (véralkotásban szerepet játszó fehérje) a vérben

Nem gyakori mellékhatások:

Ezek 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- divertikulitisz (láz, hányinger, hasmenés, székrekedés, gyomorfájás)
- piros, duzzadt területek a szájban
- magas vérzsírértékek (trigliceridszint)
- gyomorfekély
- vesekövek
- pajzsmirigy-alulműködés

Ritka mellékhatások:

Ezek 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- Stevens-Johnson-szindróma (bőrkiütés, amely a bőr súlyos felhólyagosodásához és hámlásához vezethet)
- Halálos kimenetelű allergiás reakciók (anafilaxia [halálos kimenetelű])
- a máj gyulladása (hepatitisz), sárgaság

Nagyon ritka mellékhatások:

Ezek 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek

- a fehérvérsejtek, vörösvértestek és vérlemezkék alacsony száma a vérben a vérvizsgálatok során
- májelégtelenség

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások

A szisztémás juvenilis idiopátiás artritiszben vagy poliartikuláris juvenilis idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél fellépő mellékhatások általában hasonlóak a felnőtteknél fellépő mellékhatásokhoz. Egyes mellékhatások a gyermekeknél és serdülőknél gyakrabban jelentkeznek: orr- és torokgyulladás, fejfájás, hányinger és csökkent fehérvérsejtszám.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hazai jelentő rendszeren keresztül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a RoActemra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és dobozán feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.

Ne használja fel a gyógyszert, ha zavaros vagy részecskéket tartalmaz, ha az oldat a színtelentől, illetve az enyhén sárgás színűtől eltérő színű, vagy az előretöltött injekciós toll bármely része sérültnek látszik.

Az injekciós tollat nem szabad rázni. A kupak eltávolítását követően az injekció beadását 3 percen belül meg kell kezdeni annak érdekében, hogy a gyógyszer ne száradjon be, és ne tömítse el az injekciós tűt. Ha az előretöltött injekciós toll felhasználása nem történik meg a kupak eltávolítását követő 3 percen belül, ki kell azt dobni egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe, és egy új előretöltött injekciós tollat kell használnia.

Ha az aktiváló gomb megnyomása után a lila jelző nem mozdul, ki kell dobni az előretöltött injekciós tollat egy szűrőbiztos hulladéktároló edénybe. **Ne próbálja meg** újrahasználni az előretöltött injekciós tollat. Ne ismétlje meg az injekciózást egy másik előretöltött injekciós tollal. Segítségért keresse meg az Ön egészségügyi szakemberét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a RoActemra

- A készítmény hatóanyaga a tocilizumab.
Egy 0,9 ml-es előretöltött injekciós toll 162 mg tocilizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-arginin/L-arginin-hidroklorid, L-metionin, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz

Milyen a RoActemra külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A RoActemra egy oldatos injekció. Az oldat színtelen vagy enyhén sárgás színű.

A RoActemra 0,9 ml-es előretöltött injekciós tollanként kerül forgalomba, mely 162 mg tocilizumab oldatos injekciót tartalmaz.

Egy csomag 4 előretöltött injekciós tollat, illetve a gyűjtőcsomagolás 12 (3 × 4) előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

Gyártó

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

N. V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Mit kell tudni a RoActemra előretöltött injekciós toll (ACTPen) biztonságos használatáról?

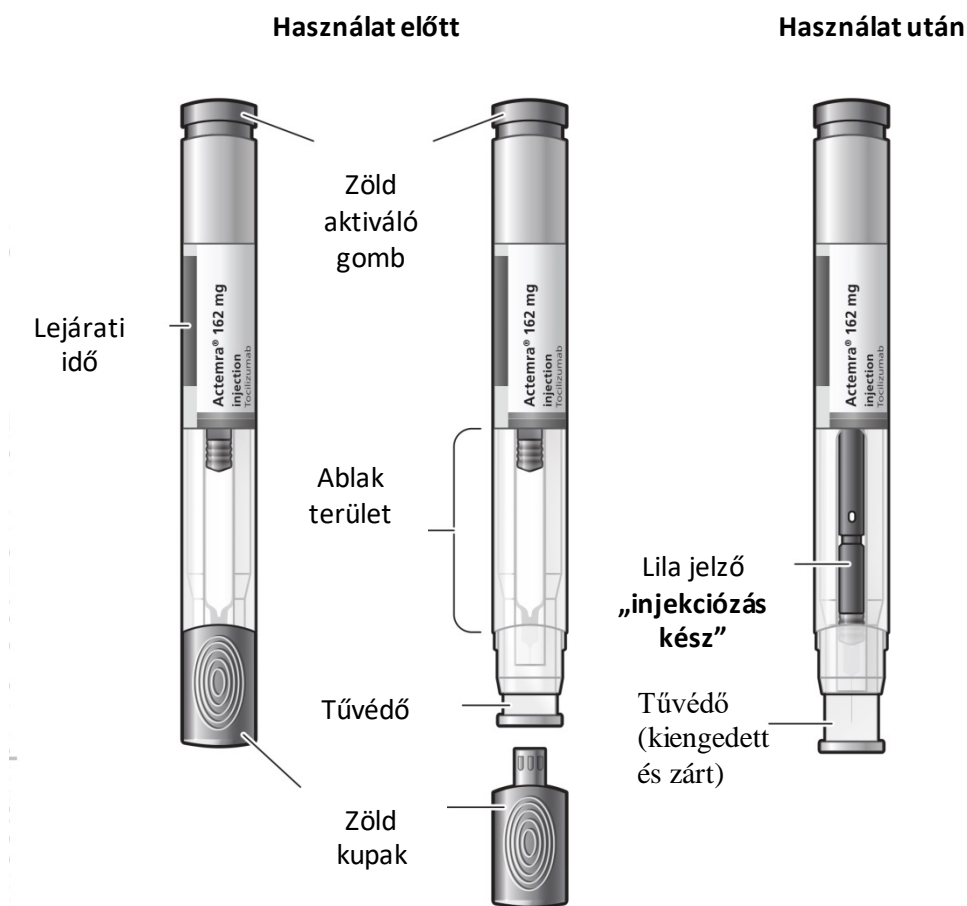
A használat megkezdése előtt és minden alkalommal, amikor újra RoActemra előretöltött injekciós tollat írnak fel Önnek, olvassa el és kövesse a dobozban található használati útmutatót. A RoActemra előretöltött injekciós toll első használata előtt gondoskodjon arról, hogy az Ön ellátását végző egészségügyi szakember bemutassa Önnek az injekciós toll helyes használatát.

Fontos: A fel nem használt előretöltött injekciós tollak eredeti dobozukban, hűtőszekrényben, 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolandók. **Nem** fagyasztható!

A hűtőszekrényből való kivétel után az előretöltött injekciós toll 2 hétig tárolható 30 °C-on vagy 30 °C alatti hőmérsékleten. A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollakat tartsa a dobozukban.

- Ne távolítsa el az előretöltött injekciós toll kupakját, amíg készen nem áll a RoActemra befecskendezésére.
- Soha ne próbálja meg szétszedni az előretöltött injekciós tollat.
- Ne használja újra ugyanazt az előretöltött injekciós tollat.
- Ne használja az előretöltött injekciós tollat ruházaton keresztül.
- Ne hagyja felügyelet nélkül az előretöltött injekciós tollat.
- Gyermekek elől elzárva tartandó!

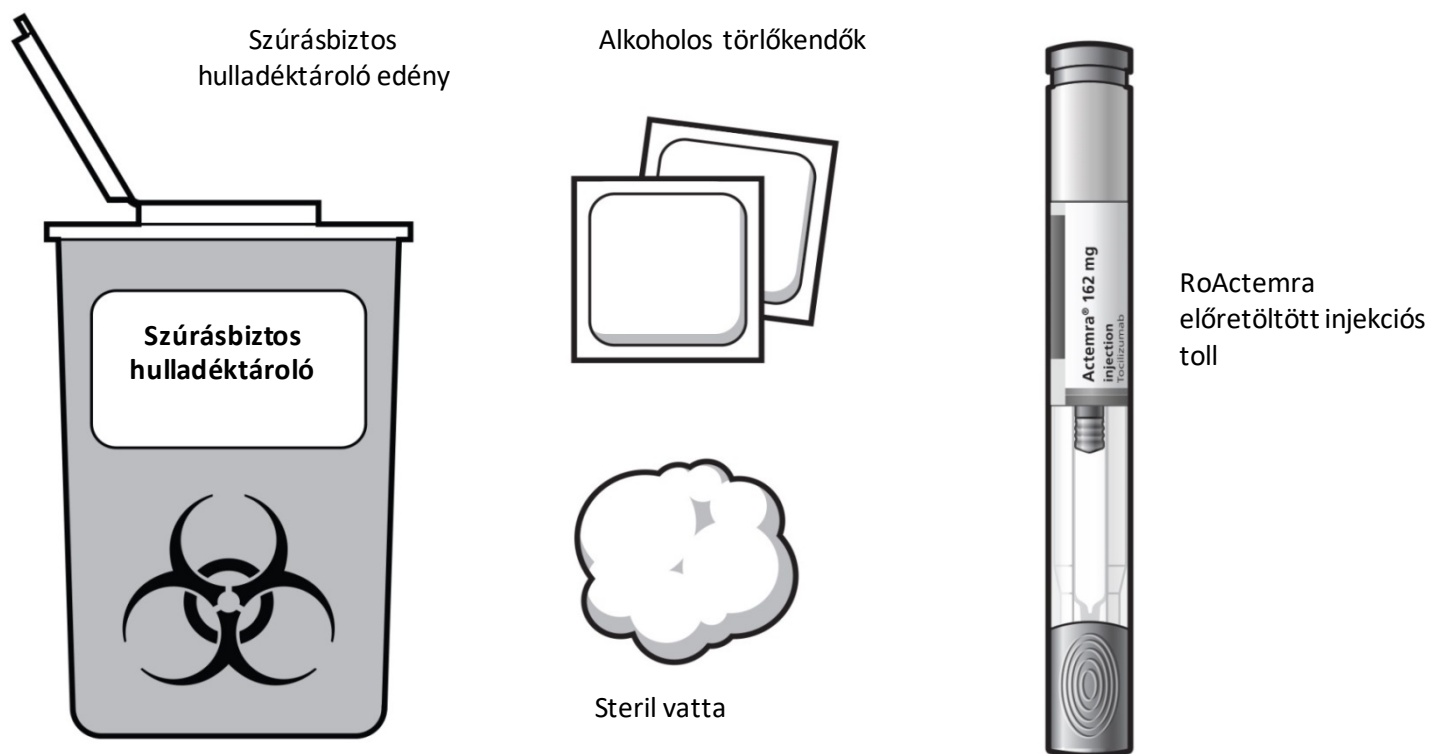
A RoActemra előretöltött injekciós toll részei (lásd az A. ábrát).



A. ábra

Az injekciónak a RoActemra előretöltött injekciós tollal való beadásához szükséges kellékek (lásd a B. ábrát):

- 1 db **RoActemra** előretöltött injekciós toll
- 1 db **alkoholos** törlőkendő
- 1 db **steril** vatta vagy géz
- 1 db szűrásbiztos hulladéktároló edény vagy éles eszközök eldobására szolgáló tartály az előretöltött injekciós toll kupakja és a használt előretöltött injekciós toll biztonságos kidobása céljából (lásd: **4. lépés** „Az előretöltött injekciós toll biztonságos kidobása”)



B. ábra

1. lépés Felkészülés a RoActemra injekció beadására

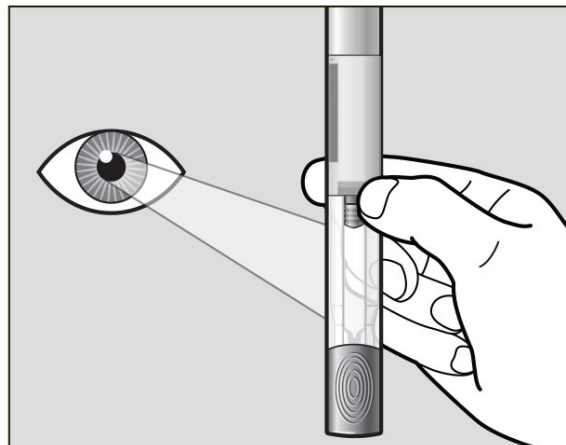
Keressen egy kényelmes helyet tiszta, sík munkafelülettel.

- Vegye ki az előretöltött injekciós tollat tartalmazó dobozt a hűtőszekrényből.
- Ha először nyitja ki a dobozt, győződjön meg róla, hogy megfelelően le van-e zárva. **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat, ha úgy tűnik, mintha a dobozt korábban már felnyitották volna.
- Ellenőrizze, hogy az előretöltött injekciós toll doboza nem sérült-e meg. **Ne** használja a RoActemra előretöltött injekciós tollat, ha a doboz sérültnek látszik.
- **Ellenőrizze a lejáratási időt az előretöltött injekciós toll dobozán.** **Ne** használja az előretöltött injekciós tollat a lejáratási idő után, mert előfordulhat, hogy a használata nem biztonságos.

- Nyissa ki a dobozt, és vegyen ki 1 db egyszer használatos RoActemra előretöltött injekciós tollat a dobozból.
- Helyezze vissza a dobozt a hűtőszekrénybe, ha marad előretöltött injekciós toll a dobozban.
- **Ellenőrizze a lejáratit időt a RoActemra előretöltött injekciós tollon (lásd az A. ábrát).** Ne használja az előretöltött injekciós tollat a lejáratit idő után, mert előfordulhat, hogy a használata nem biztonságos. Ha a lejáratit idő eltelt, tegye az előretöltött injekciós tollat szűrásbiztos hulladéktároló edénybe, és vegyen elő egy újat.
- **Ellenőrizze az előretöltött injekciós tollat, és győződjön meg arról, hogy nem sérült.** Ne használja az előretöltött injekciós tollat, ha úgy tűnik, hogy megsérült, vagy ha véletlenül leejtette.
- Helyezze az előretöltött injekciós tollat egy tiszta, sima felületre, és hagyja 45 percig szobahőmérsékletre melegedni. Ha az előretöltött injekciós toll nem éri el szobahőmérsékletet, az injekció beadása kellemetlen érzést okozhat és hosszabb időt vehet igénybe.
 - **Ne gyorsítsa fel a felmelegedés folyamatát semmilyen módon,** például mikrohullámú sütő használatával vagy az előretöltött injekciós toll meleg vízbe történő helyezésével.
 - **Ne hagyja az előretöltött injekciós tollat a közvetlen napfényben felmelegedni.**

Ne távolítsa el a zöld kupakot, amíg a RoActemra előretöltött injekciós toll el nem éri a szobahőmérsékletet.

- Tartsa a RoActemra előretöltött injekciós tollat a zöld kupakkal lefelé (lásd a C. ábrát).



C. ábra

- Nézzon az átlátszó ellenőrző ablak területre. Ellenőrizze a RoActemra előretöltött injekciós tollban lévő folyadékot (lásd a C. ábrát). A folyadéknak tisztának és színtelennek vagy halványárgának kell lennie. **Ne** adja be a RoActemra injekciót, ha a folyadék zavaros, elszíneződött vagy csomók vagy részecskék vannak benne, mert előfordulhat, hogy nem biztonságos az alkalmazása. Biztonságos módon helyezze az előretöltött injekciós tollat a szűrásbiztos hulladéktároló edénybe, és vegyen elő egy újat.
- Szappannal és vízzel mosson jól a kezét.

2. lépés Az injekció beadási helyének kiválasztása és előkészítése

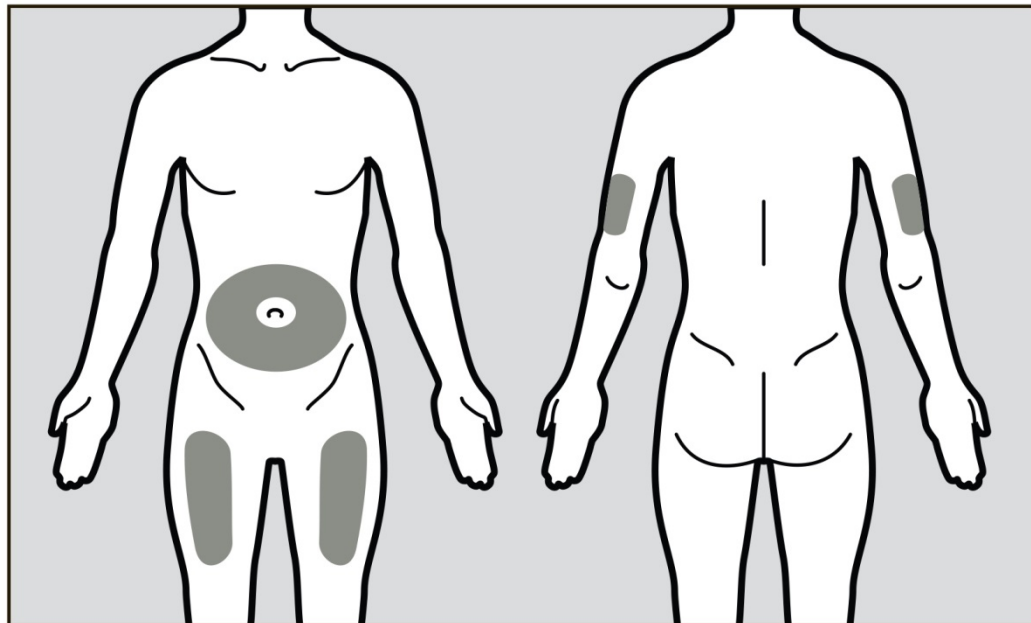
Válassza ki az injekció beadási helyét

- Az injekció ajánlott beadási helye a comb elülső felülete vagy a has, kivéve a köldököt 5 cm távolságban körbevevő területet (lásd a D. ábrát).
- A felkar külső felülete csak akkor használható, ha az injekciót az Ön gondozását végző személy adja be. Ne próbálja meg egyedül beadni az injekciót a felkarjába (lásd a D. ábrát).

Váltogassa az injekció beadási helyét

- Minden új injekcióhoz válasszon másik beadási helyet, legalább 2,5 cm távolságra az utolsó beadás helyétől.

- Ne adja be az injekciót anyajegybe, hegbe, zúzódásba, vagy olyan területbe, ahol a bőr puha, kipirult, kemény vagy sérült.



elöl

hátsó

 = injekciós területek

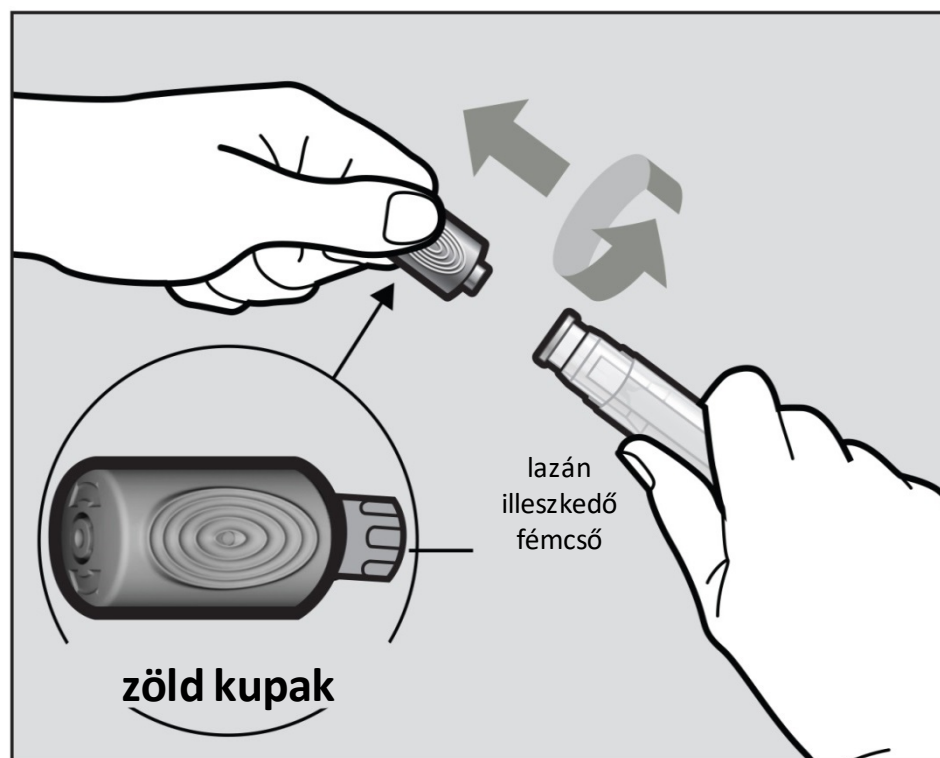
D. ábra

Készítse elő az injekció beadási helyét

- Az injekció beadási helyét körkörösén törölje át egy alkoholos párnával és hagyja a levegőn megszáradni, hogy csökkentse a fertőzés kialakulásának esélyét. Az injekció beadása előtt **ne** érintse meg újból az injekció beadási helyét.
- **Ne** legyezze és **ne** fújja a tiszta területet.

3. lépés Adja be a RoActemra injekciót

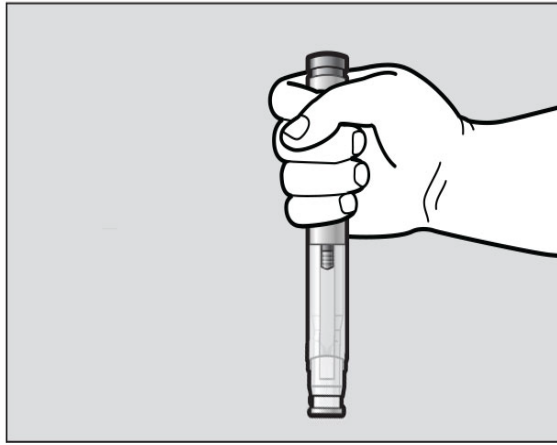
- Tartsa stabilan az egyik kezében a RoActemra előretöltött injekciós tollat. A másik kezével csavarja el és húzza le a zöld kupakot (**lásd az E ábrát**). A zöld kupak egy lazán illeszkedő fémcövet tartalmaz.
- Ha nem tudja eltávolítani a zöld kupakot, kérjen segítséget a gondozójától vagy forduljon az Ön ellátását végző egészségügyi szakemberhez.



E. ábra

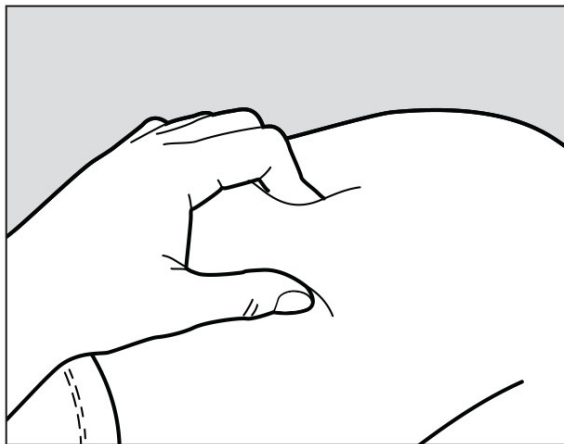
Fontos: A véletlen tűszúrás okozta sérülés elkerülése érdekében ne érintse meg az ellenőrző ablak alatt elhelyezkedő előretöltött injekciós toll csúcsán található tűvédőt (lásd az A. ábrát).

- A zöld kupakot dobja a szűrásbiztos hulladéktároló edénybe.
- A zöld kupak eltávolítása után az előretöltött injekciós toll használatra készen áll. Ha az előretöltött injekciós tollat a kupak eltávolításától számított 3 percen belül nem használják, ki kell dobni a szűrásbiztos hulladéktároló edénybe, és új előretöltött injekciós tollat kell használni.
- Eltávolítás után soha ne helyezze fel újra a zöld kupakot.
- Tartsa az előretöltött injekciós tollat az egyik kezével a felső részénél fogva úgy, hogy az előretöltött injekciós toll ellenőrző ablaka látható legyen **(lásd az F. ábrát)**.



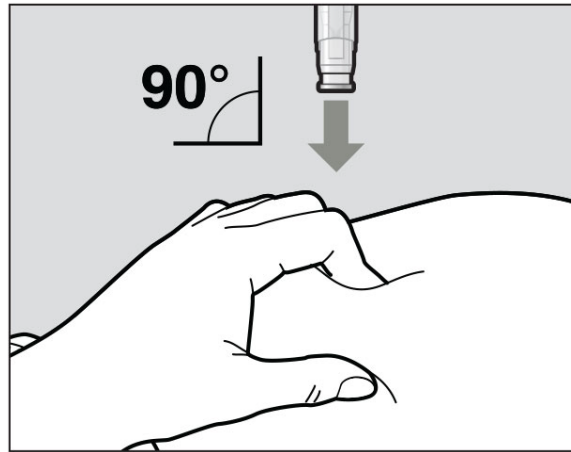
F. ábra

- A másik kezével finoman fogja össze egy redőbe a megtisztított bőrterületet, hogy szilárd beadási helyet hozzon létre (**lásd a G. ábrát**). Az előretöltött injekciós tollnak szilárd beadási helyre van szüksége a megfelelő aktiválódáshoz.
- A bőr redőbe való összefogása azért fontos, hogy az injekció biztosan a bőr alá (zsírszövetbe) kerüljön beadásra, és ne mélyebbre (izomba). Az izomba történő befecskendezés kellemetlen érzést okozhat.



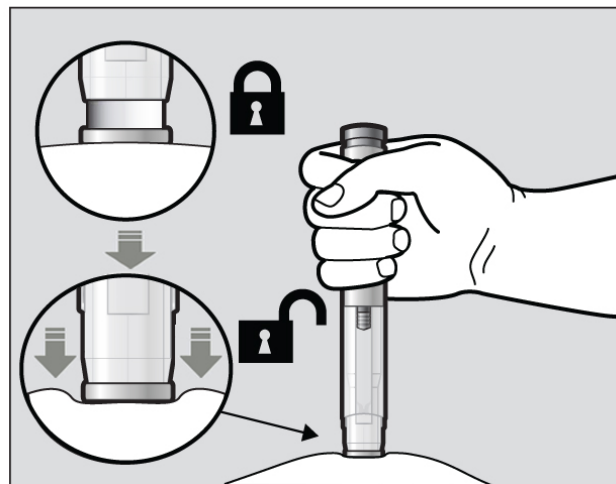
G. ábra

- Még **ne** nyomja meg a zöld aktiváló gombot.
- Helyezze az előretöltött injekciós tollat 90°-os szögben az összefogott bőrredőre (**lásd a H. ábrát**).
- Fontos, hogy az előretöltött injekciós tollat a megfelelő szögben tartsa, mert biztosítani kell azt, hogy a gyógyszer a bőr alá (zsírszövetbe) kerüljön, különben az injekció fájdalmas lehet, és előfordulhat, hogy a gyógyszer nem hat.



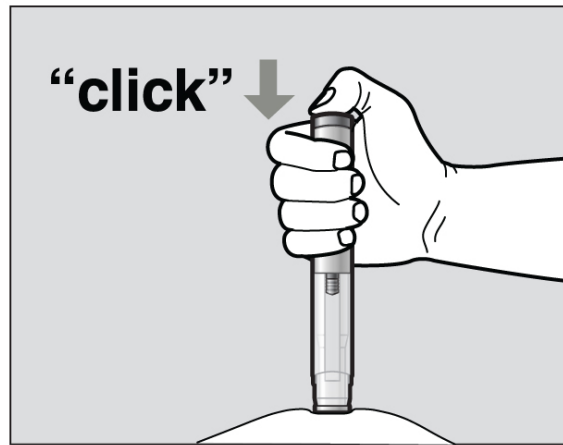
H. ábra

- Az előretöltött injekciós toll használatához először fel kell oldania a zöld aktiváló gombot.
- A feloldáshoz az előretöltött injekciós tollat nyomja erősen a redőbe fogott bőrhöz, amíg a tűvédő teljesen be nem nyomódik (lásd az I. ábrát).



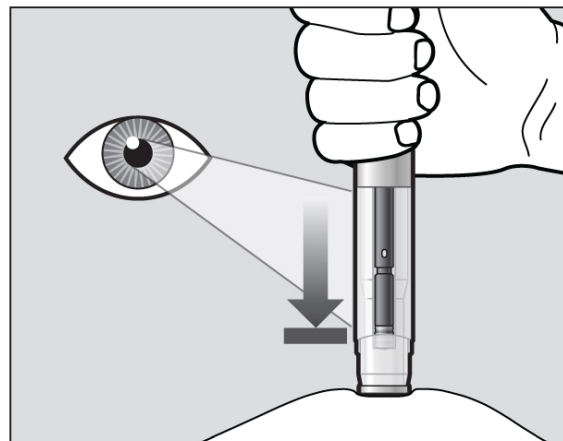
I. ábra

- Tartsa benyomva a tűvédőt.
- Ha nem tartja teljesen a bőrhöz nyomva a tűvédőt, a zöld aktiváló gomb nem fog működni.
- Tartsa továbbra is redőbe fogva a bőrt, amíg az előretöltött injekciós toll ebben a helyzetben van.
- Nyomja meg a zöld aktiváló gombot az injekció beindításához. Egy „klikk” hang jelzi az injekció beindítását. Tartsa lenyomva a zöld gombot, és továbbra is nyomja határozottan a bőrhöz az előretöltött injekciós tollat (lásd a J. ábrát). Ha nem tudja elindítani az injekciót, kérjen segítséget egy gondozótól, vagy forduljon az Ön ellátását végző egészségügyi szakemberhez.



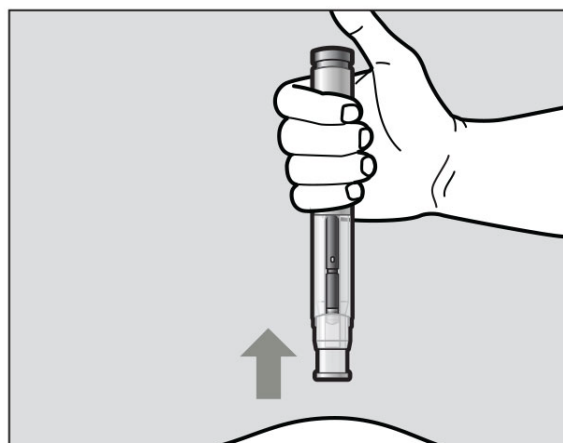
J. ábra

- A befecskendezés alatt a lila jelző végig fog csúszni az ellenőrző ablak területén (lásd a **K. ábrát**).
- Kísérje figyelemmel a lila jelzőt, amíg az meg nem áll, hogy biztos lehessen abban, hogy a gyógyszer teljes adagja be fecskendezésre került.



K. ábra

- Az injekció beadása legfeljebb **10 másodpercet** vesz igénybe.
- Az injekció beadása közben egy második „klikk” hangot is hallhat, de továbbra is tartsa határozottan a bőréhez nyomva az előretöltött injekciós tollat, amíg a lila indikátor meg nem áll.
- Amikor a lila indikátor megállt, engedje fel a zöld gombot. A tű bőrből való eltávolításához emelje fel 90°-os szögben az előretöltött injekciós tollat a beadás helyéről. A tűvédő ekkor kifelé mozdul el, záródik az eredeti a helyzetében, és befedi a tűt (lásd az **L. ábrát**).



L. ábra

- Ellenőrizze az ellenőrző ablak területét, és győződjön meg arról, hogy azt kitölti a lila jelző **(lásd az L. ábrát)**.
- Ha az ellenőrző ablak területét nem töltik ki a lila jelző, akkor:
 - Előfordulhat, hogy a tűvédő nem záródott. **Ne érintse meg az előretöltött injekciós toll tűvédőjét, mert megszúrhatja magát a tűvel.** Ha a tű nincs befedve, óvatosan helyezze az előretöltött injekciós tollat a szúrásbiztos hulladéktároló edénybe, hogy elkerülje a tű által okozott sérüléseket.
 - Előfordulhat, hogy nem kapta meg a teljes RoActemra-adagot. **Ne próbálja meg újból használni az előretöltött injekciós tollat.** Ne ismétlje meg az injekciót egy másik előretöltött injekciós tollal. Hívja fel az Ön ellátását végző egészségügyi szakembert, és kérjen segítséget.

Az injekció beadása után

- Az injekció beadási helye kissé vérezhet. Nyomjon egy vattagombócot vagy gézt az injekció beadási helyére.
- **Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.**
- Szükség esetén az injekció beadási helyét kis kötéssel is lefedheti.

4. lépés Az előretöltött injekciós toll biztonságos kidobása

- A RoActemra előretöltött injekciós tollat nem szabad újra használni.
- Tegye a használt előretöltött injekciós tollat az éles vagy hegyes eszközök tartályába (lásd: „**Hogyan dobjuk ki biztonságosan a használt előretöltött injekciós tollakat?**”)
- **Ne tegye vissza a kupakot az előretöltött injekciós tollra.**
- **Ha az injekciót egy másik személy adja be, akkor ennek a személynek is körültekintően kell eljárnia az előretöltött injekciós toll eltávolítása és biztonságos kidobása során, hogy megakadályozza a véletlen tűszúrás okozta sérüléseket és a fertőzések átvitelét.**

Hogyan lehet biztonságosan kidobnia használt előretöltött injekciós tollakat?

- A használt RoActemra előretöltött injekciós tollat és a zöld kupakot használat után azonnal helyezze az éles vagy hegyes eszközök tartályába **(lásd az M. ábrát)**.
- **Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat és a zöld kupakot a háztartási szemétkébe, és ne hasznosítsa újra.**



M. ábra

- A megtelt tartályt az egészségügyi szolgáltató vagy a gyógyszerész utasítása szerint semmisítse meg.
- A szúrásálló tartály gyermekektől elzárva tartandó!

A RoActemra előretöltött injekciós toll és az tároló edény gyermekektől elzárva tartandó!

Jegyezze fel az injekció beadását

- Jegyezze fel a dátumot, az időpontot és a konkrét testrészt, ahová az injekciót beadta. Hasznos lehet feljegyezni az injekcióval kapcsolatos bármilyen kérdést vagy aggodalmat is, hogy később meg tudja ezeket beszélni az egészségügyi szakemberrel

Ha bármilyen kérdése vagy aggodalma van a RoActemra előretöltött injekciós tollal kapcsolatban, beszéljen a RoActemra-t ismerő egészségügyi szakemberrel.