

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' konċentrat fih 20 mg tocilizumab*.

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

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

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

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

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' 80 mg fih 0.10 mmol (2.21 mg) sodium.

Kull kunjett ta' 200 mg fih 0.20 mmol (4.43 mg) sodium.

Kull kunjett ta' 400 mg fih 0.39 mmol (8.85 mg) sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara jew tkangi, bla kulur jew isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

F'dawn il-pazjenti, f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, RoActemra jista' jingħata bħala monoterapija. RoActemra nwtara li jnaqqas ir-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-ġogi kif imkejja permezz ta' X-ray u li jtejjeb il-funzjoni fiżika meta jingħata flimkien ma' methotrexate.

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

RoActemra huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika sistemika attiva fil-minorenni (sJIA - *systemic juvenile idiopathic arthritis*) f'pazjenti b'età minn sentejn 'l fuq, li jkunu rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'NSAIDs u kortikosteroidi sistemici. RoActemra jista'

jingħata bħala monoterapija (f'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament b'MTX mhuwiex xieraq) jew flimkien ma' MTX.

RoActemra flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f'pazjenti b'età minn sentejn 'l fuq, li rrispondew b'mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b'MTX. F'każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b'MTX mhuwiex xieraq, RoActemra jista' jingħata bħala monoterapija.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-pazjenti kollha ttrattati b'RoActemra għandhom jingħataw il-Biljett ta' Twissija għall-Pazjenti.

Pożoloġija Pazjenti b'RA

Il-pożoloġija rakkomandata hija ta' 8 mg/kg piż tal-ġisem, li tingħata darba kull erba' ġimgħat.

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

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

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

- Anormalitajiet tal-enzima tal-fwied

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

- Ghadd assolut ta' newtrofilu baxx (ANC)

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

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

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

Pazjenti bil-COVID-19

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

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

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

<u>Tip ta' test tal-laboratorju</u>	<u>Valur tal-laboratorju</u>	<u>Azzjoni</u>
Enzima tal-fwied	$\geq 10x$ ULN	<u>L-għoti ta' RoActemra</u>
Għadd assolut ta' newtrofilu	$< 1 \times 10^9/L$	<u>mhuwiex rakkomandat</u>
Għadd ta' plejtlits	$< 50 \times 10^3/\mu L$	

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi:

Pazjenti b'sJIA

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

- Ghadd baxx ta' newtrofili assoluti (ANC)

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

- Ghadd baxx ta' plejtlits

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10 ³ /µl)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt Waqqaf għal xi żmien l-għoti ta' RoActemra Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq > 100 x 10 ³ /µl kompli RoActemra
< 50	Waqqaf RoActemra. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf RoActemra f'sJIA minħabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

- Għadd assolut ta' newtrofili baxx (ANC)

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10⁹/l)	Azzjoni
ANC > 1	Żomm id-doża
ANC 0.5 sa 1	Waqqaf l-għoti ta' RoActemra Meta l-ANC jizdied għal > 1 x 10 ⁹ /l erġa' ibda RoActemra
ANC < 0.5	Waqqaf RoActemra Id-deċiżjoni li jitwaqqaf RoActemra f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd ta' plejtlits baxx

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10³/μl)	Azzjoni
50 sa 100	Jekk meħtieġ biddel id-doża ta' MTX li qed jingħata fl-istess waqt Waqqaf l-għoti ta' RoActemra Meta l-għadd ta' plejtlits jilhaq > 100 x 10 ³ /μl erga' ibda RoActemra
< 50	Waqqaf RoActemra. Id-deċiżjoni li jitwaqqaf RoActemra f'pJIA minhabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

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

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

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

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS < 30 kg

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Pazjenti b'RA, pJIA u sJIA

Infjezzjonijiet

Kienet rrapportati infjezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi immunosoppressivi inkluż RoActemra (ara sezzjoni 4.8, effetti mhux mixtieqa). Trattament b'RoActemra m'għandux jinbeda f'pazjenti li għandhom infjezzjonijiet attivi (ara sezzjoni 4.3). Jekk pazjent jiżviluppa infjezzjoni serja, l-għoti ta' RoActemra irid jitwaqqaf sakemm l-infjezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.8). Professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jużaw kawtela meta jikkunsidraw l-użu ta' RoActemra f'pazjenti b'passat ta' infjezzjonijiet li jergu jiffaċċaw jew kroniċi jew jekk għandhom xi kundizzjonijiet (eż. divertikulite, dijabete u marda tal-interstizzju tal-pulmun) li jistgħu jippreddisponu lill-pazjenti għal infjezzjonijiet.

Huwa rrakkomandat li f'pazjenti li jirċievu trattament bijoloġiku jkun hemm viġilanza sabiex infjezzjonijiet serji jinstabu malajr kemm jista' jkun għax b'hekk is-sinjali u s-sintomi ta' infjammazzjoni akuta jkunu jistgħu jitnaqqsu, b'rabta mas-soppressjoni tar-reazzjoni fil-fażi akuta. Meta pazjent jiġi vvalutat għall-infjezzjoni potenzjali, għandhom jiġu kkunsidrati l-effetti ta' tocilizumab fuq il-proteina C-reattiva (CRP), newtrofilu u sinjali u sintomi ta' infjezzjoni. Il-pazjenti (li jinkludu tfal iżgħar b'sJIA jew pJIA li jistgħu jkunu inqas kapaċi jikkomunikaw is-sintomi tagħhom) u ġenituri/persuni li jieħdu hsieb pazjenti b'sJIA għandhom jiġu mwissija sabiex jikkuntattjaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom immedjatament meta jidhru xi sintomi li jissuggerixxu infjezzjoni, sabiex tiġi assigurata valutazzjoni rapida u trattament xieraq.

Tuberkulozi

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

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk issehħu sinjali/sintomi (eż., sogħla persistenti, irquqija żejda/telf ta' piż, deni ta' grad baxx) li jindikaw infjezzjoni tat-tuberkulozi waqt jew wara terapija b'RoActemra.

Riattivazzjoni virali

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

Kumplikazzjonijiet ta' divertikulite

Ġrajijiet ta' perforazzjonijiet divertikulari bhala komplikazzjonijiet ta' divertikulite ġew irrappurtati b'mod mhux komuni b'RoActemra f'pazjenti b'RA (ara sezzjoni 4.8). RoActemra għandu jintuża

b'kawtela f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni intestinali jew divertikulite. Pazjenti li jipprezentaw sintomi li juru potenzjalità ta' kumplikazzjoni ta' divertikulite, bħal uġiġh addominali, emorraġija u/jew bidla mhux spjegata fl-abitudni tal-ippurgar bid-deni għandhom jiġu vvalutati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva ġew irrapporati b'rabta ma' infużjoni ta' RoActemra (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva waqt infużjonijiet ta' qabel, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi steroidi u antistamini. It-trattament adatt għandu jkun disponibbli għall-użu fil-pront f'każ ta' reazzjonijiet anafilattiċi waqt trattament b'RoActemra. Jekk issehh reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensitività eċċessiva / relatata mal-infużjoni, l-ghoti ta' RoActemra għandu jitwaqqaf minnufih u RoActemra għandu jitwaqqaf għal kollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossiċità fil-fwied

Ġew irrapporati b'mod komuni żidiet temporanji jew intermittenti ħfief u moderati fil-livelli ta' transaminases tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'RoActemra (ara sezzjoni 4.8). Żjieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet ġiet osservata meta mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' RoActemra. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet oħra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

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

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

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

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'RoActemra, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'għadd assolut ta' newtrofili (ANC) inqas minn $2 \times 10^9/L$. Għandu jkun hemm kawtela meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'RoActemra f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt $100 \times 10^3/\mu L$). F'pazjenti b'RA, sJIA u pJIA li jizviluppaw ANC ta' $< 0.5 \times 10^9/l$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, it-tkomplija tat-trattament mhuwiex rakkomandat.

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

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

F'pazjenti b'sJIA u pJIA, in-newtrofili u l-plejtilits għandhom jiġu ssorveljati meta tkun se tingħata t-tieni infużjoni u minn hemm 'l quddiem skont Prattika klinika tajba, ara sezzjoni 4.2.

Parametri ta' lipidi

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab ġew osservati żidiet fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, lipoproteina ta' densità baxxa (LDL), lipoproteina ta' densità għolja (HDL) u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ma kien hemm l-ebda żjieda fl-indiċi aterogeniċi, u żidiet fil-kolesterol totali irrispondew għat-trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

F'pazjenti b'sJIA, pJIA u RA, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu vvalutati minn 4 sa 8 ġimghat wara li tinbeda t-terapija b'RoActemra. Il-pazjenti għandhom jiġu mmanigġgati skond il-linji gwida kliniċi lokali għall-immaniġġar tal-iperlipidimja.

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

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

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 1.17 mmol (jew 26.55 mg) ta' sodium f'kull doża massima ta' 1200 mg. Dan għandu jiġi kkunsidrat minn pazjenti fuq dieta ta' sodium kkontrollat. Dozi taħt 1025 mg ta' dan il-prodott mediċinali fihom inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg), i.e. essenzjalment 'bla sodium'.

Pazjenti bil-COVID-19

- L-effikaċja ta' RoActemra ma gietx determinata fit-trattament ta' pazjenti bil-COVID-19 li m'għandhomx livelli għolja ta' CRP, ara sezzjoni 5.1.

- RoActemra m'għandux jingħata lill-pazjenti bil-COVID-19 li ma jkunux qed jirċievu kortikosteroidi sistemici peress li ma tistax tiġi eskluża zieda fil-mortalità f'dan is-sottogrupp, ara sezzjoni 5.1.

Infezzjonijiet

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

Tossicità fil-fwied

Il-pazjenti li jiddaħħlu l-isptar minhabba l-COVID-19 jista' jkollhom livelli għolja ta' ALT jew AST. L-insuffiċjenza ta' diversi organi flimkien ma' involviment tal-fwied hija rikonoxxuta bħala komplikazzjoni ta' COVID-19 severa. Id-deċiżjoni biex jingħata tocilizumab għandha tibbilanċja l-benefiċċju potenzjali tat-trattament għall-COVID-19 kontra r-riskji potenzjali ta' trattament akut b'tocilizumab. Fil-pazjenti bil-COVID-19 li għandhom livelli għolja ta' ALT jew AST ta' 'l fuq minn 10 x ULN, l-għoti tat-trattament b'RoActemra mhuwiex rakkomandat. Fil-pazjenti bil-COVID-19, l-ALT/AST għandhom jiġu ssorveljati skont il-prattiki klinici standard attwali.

Anormalitajiet ematoloġici

Fil-pazjenti bil-COVID-19 li jiżviluppaw ANC ta' $< 1 \times 10^9/L$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, l-għoti tat-trattament mhuwiex rakkomandat. L-għadd ta' newtrofili u ta' plejtlits għandu jiġi ssorveljat skont il-prattiki klinici standard attwali, ara sezzjoni 4.2.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA

Sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagi (MAS) huwa disturb serju ta' periklu għall-ħajja li jista' jiżviluppa f'pazjenti b'sJIA. Fil-provi klinici, tocilizumab ma ġiex studjat f'pazjenti waqt episodju ta' MAS attiva.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

L-espressjoni tal-enżimi CYP450 tal-fwied hija soppressa minn ċitokini, bħal IL-6, li jstimulaw infjammazzjoni kronika. Għaldaqstant, l-espressjoni ta' CYP450 tista' titregġa' lura meta tinbeda terapija qawwija b'inibitur ta' ċitokin bħal tocilizumab.

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

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

Meta tinbeda jew titwaqqaf terapija b'tocilizumab, pazjenti li jieħdu prodotti mediċinali li huma aġġustati individwalment u huma mmetabolizzati permezz ta' CYP450 3A4, 1A2 jew 2C9 (eż. methylprednisolone, dexamethasone, (bil-possibbiltà ta' sindrome ta' rtirar ta' glukokortikoidi orali), atorvastatin, sustanzi li jibblukkaw il-kanal tal-kalċju, theophylline, warfarin, phenprocoumon,

phenytoin, ciclosporin, jew benzodiazepines) għandhom jiġu immonitorjati peress li d-dożi jista' jkollhom bżonn li jiżdiedu biex jinżamm l-effett terapewtiku. Minhabba l-*half-life* ($t_{1/2}$) tal-eleminazzjoni twila tiegħu, l-effett ta' tocilizumab fuq l-attività tal-enzima CYP450 jista' jipperstisti għal hafna ġimgħat wara li jitwaqqaf it-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar ADRs irrappurtati b' mod komuni (isehħu $f \geq 5\%$ tal-pazjenti ttrattati b' tocilizumab bhala monoterapija jew flimkien ma' DMARDs għal RA, sJIA, pJIA u CRS) kienu infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, uġigh ta' ras, pressjoni għolja u zieda ta' ALT.

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

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

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

Pazjenti b' RA

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

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

Il-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul tinkludi il-pazjent kollha li rċewew tal-inqas doża waħda ta' tocilizumab fil-perijodu *double-blind* u kkontrollat jew fil-fażi open label ta' estensjoni fl-istudji. Minn 4009 pazjent f'din il-popolazzjoni, 3577 irċewew trattamento għal mill-inqas 6 xhur, 3296 għal mill-inqas sena, 2806 irċewew trattamento għal mill-inqas sentejn u 1222 għal 3 snin.

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

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster	Divertikulite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenja, Newtopenja, Ipo fibrinogenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja *		Ipertrigliceridimja	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla, Qtuġh ta' nifs		
Disturbi gastrointestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insufficjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edima periferali, Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva		
Investigazzjonijiet		Żieda fit-transaminases tal-fwied, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

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

¹ Ara sezzjoni 4.3

² Ara sezzjoni 4.4

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

Infezzjonijiet

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

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

Fil-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul, ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji (ikkawżati mill-batterja, virusis u mill-moffa) kienet ta' 4.7 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti. Infezzjonijiet serji li ġew irrapportati, uħud b'riżultat fatali, kienu jinkludu tuberkulożi attiva, li tista' tigi osservata flimkien ma' marda intrapulmonari jew extrapulmonari, infezzjonijiet invażivi fil-pulmun, inkluż kandidajasi, *aspergillosis*, *coccidioidomycosis* u *pneumocystis jirovecii*, pulmonite, ċellulite, herpes zoster, gastroenterite, divertikulite, sepsi u artrite batterika. Ġew irrapportati każijiet ta' infezzjonijiet opportunistiċi.

Marda tal-Interstizju tal-Pulmun

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

Perforazzjoni Gastro-intestinali

Waqgħ il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti b'terapija b'tocilizumab. Fil-popolazzjoni ta' espożizzjoni fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjenti. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar tocilizumab kienu rrapportati primarjament bħala kumplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

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

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattici (isehħu f' total ta' 8/4,009 pazjent, 0.2 %) kienet bil-wisq oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva assoċjati ma' tocilizumab li kienu klinikament sinifikanti u li htegu twaqqif tat-trattament, ġew irrapportati f' total ta' 56 minn 4,009 pazjent (1.4 %) ittrattati b' tocilizumab matul l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrappurtata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq waqt trattament b' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Fl-istudji kliniċi kkontrollati ta' sitt xhur kien hemm total ta' 2,876 pazjent li ġew ittestjati għall-antikorpi kontra tocilizumab. Minn 46 pazjent (1.6 %) li żviluppaw antikorpi kontra tocilizumab, 6 kellhom reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li kienet medikament sinifikanti, u minn dawn 5 waqqfu t-trattament b' mod permanenti. Tletin pazjent (1.1 %) żviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/l$ seħħ f' 3.4 % tal-pazjenti fuq tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' <0.1 % tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Madwar nofs il-pazjenti li żviluppaw ANC ta' < $1 \times 10^9/l$ għamlu hekk fi żmien 8 ġimgħat wara li bdiet it-terapija. Tnaqqis taht $0.5 \times 10^9/l$ ġie rrapportat f' 0.3 % tal-pazjenti li rċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs. Kienu rrapportati infezzjonijiet flimkien ma' newtropenija.

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

Plejlits

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

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

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti rari hafna ta' pancitopenija.

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

Iż-żjieda ta' mediċini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX), ma' monoterapija ta' tocilizumab wasslet għal frekwenzi oghla ta' dawn iż-żidiet. Żidiet ta' ALT/AST > 5 x ULN ġew osservati f' 0.7 % tal-pazjenti b' monoterapija ta' tocilizumab u f' 1.4 % tal-pazjenti b' tocilizumab ma' DMARDs, fejn il-maġġoranza tagħhom twaqqfilhom it-trattament ta' tocilizumab b' mod permanenti. Waqt il-perijodu kkontrollat u *double-blind*, l-inċidenza ta' bilirubina indiretta akbar mill-oghla limitu tan-normal,

migbura bhala parametru ta' rutina tal-laboratorju, hija ta' 6.2% f'pazjenti ttrattati b'8 mg/kg tocilizumab + DMARD,. Total ta' 5.8% tal-pazjenti kellhom esperjenza ta' żjieda ta' bilirubina indiretta ta' > 1 għal 2 x ULN u 0.4% kellhom żjieda ta' > 2 x ULN.

Matul il-perijodu *double-blind* u kkontrollat u b'espożizzjoni fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni f' ALT/AST baqgħu konsistenti ma' dak li deher fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Parametri tal-lipidi

Waqf il-provi kkontrollati ta' 6 xhur ġew irrapporati b'mod komuni żidiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliceridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B'monitoraġġ regolari tal-laboratorju kien osservat li madwar 24 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu RoActemra fil-provi kliniċi kellhom esperjenza ta' żidiet sostenuti fil-kolesterol totali ta' ≥ 6.2 mmol/l, bi 15 % li kellhom żjieda sostenuta f'LDL għal ≥ 4.1 mmol/l. Żidiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għat-trattament b'sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

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

Tumuri malinni

M'hemm b'żżejjed tagħrif kliniku biex tiġi vvalutata l-inċidenza potenzjali ta' tumuri malinni wara espożizzjoni għal tocilizumab. Valutazzjonijiet ta' sigurtà fit-tul għadhom sejrini.

Reazzjonijiet tal-ġilda

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

Pazjenti bil-COVID-19

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

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

Tabella 2: Lista ta' Reazzjonijiet Avversi¹ Identifikati mill-Popolazzjoni Migbura f'Daqqa li tista' tiġi Evalwata għas-Sigurtà mill-Istudji Kliniċi b'RoActemra f'pazjenti bil-COVID-19²

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Ipokalimija
Disturbi psikjatriċi		Ansjetà, Nuqqas ta' rqaq
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja
Disturbi gastrointestinali		Stitikezza, Dijarea, Dardir
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda fit-transaminases tal-fwied

¹ Il-pazjenti ġew magħduda darba għal kull kategorija irrISPETTIVAMENT min-numru ta' reazzjonijiet

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula għall-medicina

Infezzjonijiet

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

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

Anormalitajiet tal-Laboratorju

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

Pazjenti b'sJIA u pJIA

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

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

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

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

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

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

Pazjenti b'pJIA

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

F'pazjenti b'pJIA, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma definiti bħala l-avvenimenti kollha li jseħhu waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-popolazzjoni kollha ta' esponiment għal tocilizumab, 11-il pazjent (5.9%) kellhom esperjenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni waqt l-infużjoni u 38 pazjent (20.2%) kellhom esperjenza ta' avveniment fi żmien 24 siegħa wara infużjoni.

L-aktar avvenimenti komuni li jseħhu waqt infużjoni kienu uġiġh ta' ras, tqalligh u pressjoni baxxa u fi żmien 24 siegħa wara infużjoni kienu sturdament u pressjoni baxxa. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina osservati waqt jew fi żmien 24 siegħa wara infużjoni kienu simili fin-natura għal dawk osservati f'pazjenti b'RA u sJIA, ara sezzjoni 4.8.

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

Immunogeniċità

Pazjent wieħed fil-grupp ta' 10 mg/kg < 30kg żviluppa antikorpi pożittivi kontra tocilizumab mingħajr l-iżvilupp ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva u wara dan irtira mill-istudju.

Newtrofili

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

Plejlits

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

Żieda fit-transaminase tal-fwied

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

Parametri tal-lipidi

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

Pazjenti b'sJIA

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

B'mod ġenerali, l-ADRs f'pazjenti b'sJIA kienu simili fit-tip għal dawk osservati f'pazjenti b'RA, ara sezzjoni 4.8. Il-frekwenza tal-ADRs f'pazjenti b'sJIA tista' tinstab f'Tabella 3. Meta mqabbel mal-popolazzjoni adulta b'RA, pazjenti b'sJIA kellhom esperjenza ta' frekwenza oġhla ta' nażofaringite, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili, żieda fit-transaminases tal-fwied, u dijarea. Avvenimenti ta' żieda fil-kolesterol kienu rrapportati b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni b'sJIA milli fil-popolazzjoni tal-adulti b'RA.

Infezzjonijiet

Fil-fażi kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, ir-rata tal-infezzjonijiet kollha fil-grupp ta' RoActemra fil-vini kienet ta' 344.7 għal kull 100 sena ta' pazjent u ta' 287.0 għal kull 100 sena ta' pazjent fil-grupp tal-placebo. Fil-fażi ta' estensjoni open label (Parti II), ir-rata globali ta' infezzjonijiet baqgħet simili bi 306.6 għal kull 100 sena ta' pazjent.

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

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

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

Fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 16% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab u 5.4% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo kellhom avveniment fi żmien 24 siegħa wara infużjoni. Fil-grupp ta' tocilizumab, l-avvenimenti inkludew, iżda ma kinux limitati għal raxx, urtikarja, dijarea, skomdu epigastriku, artralġja u uġiġħ ta' ras. Wiehed minn dawn l-avvenimenti, urtikarja, kien ikkunsidrat bħala serju.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti assoċjati ma' tocilizumab u li kienu jeħtieġu waqfien tat-trattament, kienu irrappurtati f'wiehed minn 112-il pazjent (< 1%) ittrattati b'tocilizumab waqt il-faži kkontrollata u sa u inkluzja il-prova klinika open label.

Immunogeniċità

Il-112-il pazjent kollha kienu ttestjati għall-antikorpi kontra tocilizumab fil-linja bażi. Żewġ pazjenti żviluppaw antikorpi pożittivi kontra tocilizumab u wiehed minn dawn il-pazjenti kellu reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li wasslet għall-irtirar. L-inċidenza ta' formazzjoni ta' antikorpi kontra tocilizumab tista' tkun sottovalutata minħabba l-interferenza ta' tocilizumab mal-analiżi u konċentrazzjoni oġġal tal-medicina osservata fit-tfal meta mqabbla mal-adulti.

Newtrofili

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ seħħ f'7% tal-pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab, u ma kien hemm l-ebda tnaqqis fil-grupp tal-placebo.

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

Plejlits

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, 3% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo u 1% fil-grupp ta' tocilizumab kellhom tnaqqis fl-għadd ta' plejlits għal $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

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

Żidiet fit-transaminase tal-fwied

Waqt sorveljanza ta' rutina tal-laboratorju fil-faži kkontrollata ta' 12-il ġimgħa, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f'5% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament, fil-grupp ta' tocilizumab, u f'0% fil-grupp ta' placebo.

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

Immunoglobulina G

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

Parametri tal-lipidi

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

Fil-faži ta' estensjoni open label (studju WA18221), 13.2% u 27.7% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-ttrattament tal-istudju, rispettivament.

Pazjenti b'CRS

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

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma ġewx osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera b'saħħithom li rċewew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm giet osservata newtropenja li kienet tillimita d-doża.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tocilizumab jintrabat b'mod speċifiku mar-riċetturi IL-6, kemm dawk li huma solubbli kif ukoll dawk li huma marbutin mal-membrana (sIL-6R u mLIL-6R). Instab li tocilizumab jimpedixxi s-sinjalar permezz ta' sIL-6R u mLIL-6R. IL-6 huwa ċitokin pro-infjammatorju b'aktar minn effett wieħed magħmul minn ħafna tipi ta' ċelluli fosthom iċ-ċelluli T u B, monoċiti u fibroblasti. IL-6 huwa involut f'diversi proċessi fiżjoloġiċi bħall-attivazzjoni taċ-ċelluli T, stimulazzjoni tas-sekrezzjoni ta' immunoglobulini, stimulazzjoni ta' sintesi ta' proteini tal-fwied f'fażi akuta u stimulazzjoni ta' emopoesi. IL-6 ġie implikat fil-patogenezi tal-mard fosthom mard infjammatorju, osteoporozzi u neoplażja.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji kliniċi b'pazjenti b'RA ttrattati b'tocilizumab, ġie osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni ta' eritrociti (ESR), amyloid A fis-serum (SAA) u fibrinogen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jieħdu parti fir-reazzjoni tal-faži akuta, ttrattament b'tocilizumab ġie assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-parametri normali. Ġew osservati żidiet fil-livelli ta' emoglobina, minħabba li tocilizumab inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżied id-disponibilità tal-ħadid. F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-parametri normali deheru mill-ewwel fit-2 gimgħa, bit-tnaqqis miżmum waqt it-ttrattament.

F'individwi b'saħħithom li ngħataw tocilizumab f'doži minn 2 sa 28 mg/kg, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell 3 ijiem sa 5t ijiem wara l-għoti. Minn hemm 'l quddiem, in-

newtrofili rkupraw lejn il-linja bażi b' mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'artrite rewmatojde wrew tendenza simili ta' għadd assolut ta' newtrofili wara l-għoti ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti bil-COVID-19 b'doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg mogħtija fil-vini, ġie osservat tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-parametri normali sa mill-Jum 7.

Pazjenti b'RA

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' tocilizumab li ttaffi s-sinjali u s-sintomi ta' RA ġiet evalwata f'ħames studji randomised, *double-blind* u multi-ċentri. Fi studji I-V idahħlu pazjenti ≥ 18 -il sena b'RA attiva ddijanjustikata skond il-kriterji tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatoloġija (ACR) u li bhala linja bażi kellhom mill-anqas tmien ġogi muġuġhin u sitta minfuħin.

Fi Studju I, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat bhala monoterapija. Fi Studji II, III u V, tocilizumab ingħata b' mod minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' MTX kontra placebo u MTX. Fi Studju IV, tocilizumab ingħata minn ġol-vina kull erba' ġimgħat flimkien ma' DMARDs oħra kontra placebo u DMARDs oħra. Il-mira primarja ta' kull wieħed mill-ħames studji kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20 fl-24 ġimgħa.

Studju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel ir-randomizzazzjoni u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minħabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67 %) ta' pazjenti qatt ma ħadu MTX. Dożi ta' 8 mg/kg ta' tocilizumab ingħataw kull erba' ġimgħat bhala monoterapija. Il-grupp komparatur ingħata MTX darba fil-ġimgħa (dożi miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgħa fuq perijodu ta' tmien ġimgħat).

Studju II, studju ta' sentejn b' analizi ppjanata f' ġimgħa 24, f' ġimgħa 52 u f' ġimgħa 104 , ivvaluta 1,196 pazjent li ma kellhomx rispons kliniku tajjeb għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' tocilizumab jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat bhala terapija fl-għama għal 52 ġimgħa flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa). Wara ġimgħa 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b' tocilizumab 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċewew open-label tocilizumab 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-mira primarja f' ġimgħa 24 kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F' ġimgħa 52 u f' ġimgħa 104 il-miri ko-primarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

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

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

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

Rispons kliniku

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

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendentement mill-istat tal-fattur rewmatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' kuri preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-ħin biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-2 ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jitjib matul it-trattament.

Reazzjonijiet kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien dehru għal aktar minn 3 snin fl-istudji open label ta' estensjoni I-V.

F'pazjenti ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg, ġie nnutat tiġib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd tal-ġogi muġuġhin u minfuġhin; assessjar globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew plaċebo ma' MTX jew DMARDs ohra fl-istudji kollha.

Pazjenti fl-istudji I – V kellhom medja tal-Punteġġ tal-Attività tal-Marda (DAS28) ta' 6.5–6.8 fil-linja bażi. Tnaqqis sinifikanti f'DAS28 mil-linja bażi (tiġib medju) ta' 3.1–3.4 kien osservat f'pazjenti ttrattati b'tocilizumab meta mqabbel mal-pazjenti ta' kontroll (1.3-2.1). Il-proporzjon ta' pazjenti li laħqu DAS28 ta' remissjoni klinika (DAS28 < 2.6) kienet ogħla b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċevew tocilizumab (28–34 %) meta mqabbel ma' 1–12 % tal-pazjenti ta' kontroll f'gimġha 24. Fi studju II, 65% tal-pazjenti laħqu DAS28 < 2.6 f'gimġha 104 meta mqabbel ma' 48% f'gimġha 52 u 33 % tal-pazjenti f'gimġha 24.

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

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

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

TCZ - Tocilizumab
 MTX - Methotrexate
 PBO - Plaċebo
 DMARD - Medicina kontrar-rewmatizmu li timmodifika l-marda
 ** - p< 0.01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD
 *** - p< 0.0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Rispons Kliniku Maġġuri

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

Rispons radjografiku

Fi Studju II, f'pazjenti li ma rrispondewx tajjed għal MTX, ġie stmat b'mod radjografiku l-impediment ta' ħsara strutturali fil-ġog u ġie espress bħala bidla fil-punteġġ Sharp immodifikat u l-komponenti tiegħu, il-punteġġ ta' tagħwir u l-punteġġ ta' djuq fl-ispazju tal-ġog. L-impediment ta' ħsara strutturali fil-ġog intwera bi progressjoni radjografika sinifikament anqas f'pazjenti li rċewew tocilizumab meta mqabbel mal-kontroll (Tabella 5).

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

Tabella 5 Bidliet medji radjografiċi fuq medda ta' 52 ġimġha fi Studju II

	PBO + MTX (+ TCZ mill-24 ġimġha) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Punteġġ Sharp-Genant Totali	1.13	0.29*
Punteġġ ta' tagħwir	0.71	0.17*
Punteġġ JSN	0.42	0.12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq fl-ispazju tal-ġog

* - $p \leq 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ vs. PBO + MTX

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

Effetti relatati mas-saħħa u l-kwalità ta' ħajja

Pazjenti ttrattati b'tocilizumab irrapportaw titjib fl-effetti kollha rrapportati mill-pazjenti (Indiċi ta' Diżabilità ibbażat fuq Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa - HAQ-DI), Short Form-36 u kwestjonarji tal-Valutazzjoni Funzjonali ta' Terapija għal Mard Kroniku. Titjib statistikament sinifikanti fil-punteġġi ta' HAQ-DI kienu osservati f'pazjenti ttrattati b'RoActemra meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'DMARDs. Waqt il-perijodu open-label ta' Studju II, it-titjib fil-funzjoni fiżika inżamm sa sentejn. F'Ġimġha 52, il-bidla medja f'HAQ-DI kienet ta' -0.58 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX meta mqabbel ma' -0.39 fil-grupp ta' placebo + MTX. Il-bidla medja f'HAQ-DI inżammet f'Ġimġha 104 fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX (-0.61).

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

Studju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimġha li qabbel monoterapija ta' tocilizumab ma' monoterapija ta' adalimumab, evalwa 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab irċewew infużjoni fil-vini (IV) ta' tocilizumab (8 mg/kg) kull 4 ġimġhat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċewew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w.

Deher effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur tocilizumab fuq adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimġha 24 għall-mira primarja ta' bidla f'DAS28 u għall-miri sekondarji kollha (Tabella 6).

Tabella 6: *Riżultati ta' Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)*

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

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

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

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

Qatt ma ħadu MTX qabel, RA Bikrija

Studju VII, (WA19926), studju ta' sentejn bl-analiżi primarja ppjanata f'ġimġha 52 evalwa 1162 pazjent adult li qatt ma ħadu MTX qabel b'RA moderata sa severa, bikrija u attiva (tul medju tal-marda ≤ 6 xhur). Madwar 20% tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel b'DMARDs oħra mhux MTX. Dan l-istudju evalwa l-effikaċja ta' tocilizumab IV 4 jew 8 mg/kg kull 4 ġimġhat/terapija kombinata ta' MTX, monoterapija ta' tocilizumab IV 8 mg/kg u monoterapija ta' MTX li jnaqqsu s-sinjali u s-sintomi u r-rata ta' progressjoni ta' ħsara fil-gogi għal 104 ġimġhat. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni DAS28 (DAS28 < 2.6) f'ġimġha 24. Proporzjon oghla b'mod sinifikanti ta' pazjenti fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg + MTX u f'dak ta' monoterapija ta' tocilizumab laħqu l-punt finali primarju meta mqabbla ma' MTX waħdu. Il-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg + MTX wera wkoll riżultati statistikament sinifikanti fil-punti finali sekondarji ewlenin. Rispons numerikament akbar meta mqabbel ma' MTX waħdu kien osservati fil-grupp ta' monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg fil-punti finali sekondarji kollha, inkluż punti finali radjografici. F'dan l-istudju, remissjoni ACR/EULAR (Boolean u Indici) ukoll kienet analizzata bhala punt finali

esploratorju speċifikat minn qabel, b'rispons akbar osservat fil-gruppi ta' tocilizumab. Ir-riżultati minn studju VII huma murija fit-Tabella 7.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għal Study VII (WA19926) dwar pazjenti b'RA bikrija li qatt ma ħadu MTX qabel

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + plaċebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Plaċebo + MTX N=287	
		Punt Finali Primarju				
Remissjoni DAS28						
	Ġimgha 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
		Punti Finali Sekondarji Ewlenin				
Remissjoni DAS 28						
	Ġimgha 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR						
	Ġimgha 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
		ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
		ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
	Ġimgha 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
		ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
		ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (bidla medja aġġustata mil-linja bażi)						
	Ġimgha 52		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
		Punti Finali Radjografiċi (bidla medja mil-linja bażi)				
	Ġimgha 52	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
		Punteġġ ta' Thaffir	0.05**	0.15	0.25	0.63
		JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
	Nuqqas ta' progressjoni Radjografika n (%) (bidla mil-linja bażi f' mTSS ta' ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Punti Finali Esploratorji				
	Ġimgha 24: Remissjoni Boolean ACR/EULAR, n (%)		47 (18.4)‡	38 (14.2)	43 (16.7)‡	25 (10.0)
	Indiċi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)		73 (28.5)‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
	Ġimgha 52: Remissjoni Boolean ACR/EULAR, n (%)		59 (25.7)‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
	Indiċi ta' Remissjoni ACR/EULAR, n (%)		83 (36.1)‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - Punteġġ Sharp Totali modifikat

JSN - Djuq fl-ispazju tal-ġog

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

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

COVID-19

Effikaċja Klinika

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

RECOVERY kien studju kbir, randomised, ikkontrollat, open-label u bi pjattaforma ta' aktar minn ċentru wiehed li twettaq fir-Renju Unit biex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'pazjenti adulti li ddaħhlu l-isptar b'COVID-19 severa. Il-pazjenti eliġibbli kollha rċevew kura tas-soltu u għaddew minn randomisation (prinċipali) inizjali. Il-pazjenti eliġibbli għall-prova kellhom infezzjoni bis-SARS-CoV-2 klinikament issuspettata jew ikkonfermata mil-laboratorju u ma kellhom l-ebda kontraindikazzjoni medika għal xi wiehed mit-trattamenti. Il-pazjenti b'evidenza klinika ta' COVID-19 progressiva (iddefinita bħala saturazzjoni tal-ossiġnu ta' <92% fuq arja ambjentali jew li kienu qed jirċievu terapija bl-ossiġnu, u CRP ta' ≥ 75 mg/L) ikkwalikaw għat-tieni randomisation biex jirċievu tocilizumab fil-vini jew kura tas-soltu waħedha.

Twettqu analiżi tal-effikaċja fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*) li kienet magħmula minn 4116-il pazjent li kienu randomised b'2022 pazjent fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u 2094 pazjent fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi tal-popolazzjoni ITT kienu bbilanċjati tajjeb tul il-gruppi kollha ta' trattament. L-età medja tal-parteciċipanti kienet ta' 63.6 snin (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*] ta' 13.6 snin). Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (67%) u Bojod (76%). Il-livell medjan (firxa) ta' CRP kien ta' 143 mg/L (75-982).

Fil-linja bażi, 0.2% (n=9) tal-pazjenti ma kinux fuq ossiġnu supplimentari, 45% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ossiġnu bi fluss baxx, 41% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ventilazzjoni mhux invażiva jew ossiġnu bi fluss għoli u 14% tal-pazjenti kienu jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva; 82% ġew irrappurtati li rċevew kortikosteroidi sistemici (iddefiniti bħala pazjenti li bdew trattament b'kortikosteroidi sistemici qabel jew fi żmien ir-randomisation). L-aktar komorbidityet komuni kienu dijabete (28.4%), mard tal-qalb (22.6%) u mard kroniku tal-pulmun (23.3%).

Ir-riżultat primarju kien iż-żmien sa mewt sal-Jum 28. Il-proporzjon ta' periklu li jqabbel il-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu mal-grupp ta' kura tas-soltu waħedha kien ta' 0.85 (CI ta' 95%: 0.76 sa 0.94), riżultat statistikament sinifikanti (p=0.0028). Il-probabbiltajiet ta' mewt sal-Jum 28 kienu stmata bħala 30.7% u 34.9% fil-gruppi ta' tocilizumab u ta' kura tas-soltu, rispettivament. Id-differenza fir-riskju kienet stmata bħala -4.1% (CI ta' 95%: -7.0% sa -1.3%), konsistenti mal-analiżi primarja. Il-proporzjon ta' periklu fost is-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi kien ta' 0.79 (CI ta' 95%: 0.70 sa 0.89), u għas-sottogrupp speċifikat minn qabel ta' pazjenti li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi kien ta' 1.16 (CI ta' 95%: 0.91 sa 1.48).

Iż-żmien medjan sa ħruġ mill-isptar kien ta' 19-il jum fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u ta' >28 jum fil-grupp ta' kura tas-soltu (proporzjon ta' periklu [CI ta' 95%] = 1.22 [1.12 sa 1.33]).

Fost il-pazjenti li ma kinux jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kienu jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika jew li mietu sal-Jum 28 kien ta' 35% (619/1754) fil-grupp ta' tocilizumab + kura tas-soltu u ta' 42% (754/1800) fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha (proporzjon ta' riskju [CI ta' 95%] = 0.84, [0.77 sa 0.92] p<0.0001).

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab għat-trattament ta' sJIA attiva kienet evalwata fi studju b'żewġ gruppi, randomised, double blind, ikkontrollat bil-placebo u bi grupp parallel li dam 12-il ġimgħa. Pazjenti inkluzi fil-prova kellhomtul tal-marda ta' mill-inqas 6 xhur b'kollox u kellhom marda attiva iżda ma

kellhomx irkadar akut f'daqqa li jehtieg dozi ta' kortikosteroidi ekwivalenti għal aktar minn 0.5 mg/kg ta' prednisone. L-effikaċja għat-trattament tas-sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi ma gietx investigata.

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

Rispons kliniku

Il-mira primarja kienet il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib ta' mill-inqas 30% fil-core set JIA ACR (rispons JIA ACR30) f'ġimgħa 12 u nuqqas ta' deni (l-ebda rrekordjar ta' temperatura ta' $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ fis-7t ijiem ta' qabel). Ħamsa u tmenin fil-mija (64/75) ta' pazjenti ttrattati b'tocilizumab u 24.3% (9/37) ta' pazjenti ttrattati bi placebo laħqu din il-mira. Dawn il-proporzjonijiet kienu differenti b'mod sinifikanti ħafna ($p < 0.0001$).

Il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30, 50, 70 u 90 huma murija f'Tabella 8.

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

Rata ta' Rispons	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%

¹ $p < 0.0001$, tocilizumab kontra placebo

Effetti sistemici

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

Il-bidla medja aġġustata fil-VAS tal-uġiġħ wara 12-il ġimgħa ta' trattament b'tocilizumab kienet tnaqqis ta' 41 punt fuq skala ta' 0 - 100 meta mqabbla ma' tnaqqis ta' 1 għal pazjenti fuq placebo ($p < 0.0001$).

Tnaqqis ta' kortikosteroidi

Pazjenti li laħqu rispons JIA ACR70 kienu permessi tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi. Sbatax-il pazjent (24%) ittrattati b'tocilizumab kontra pazjent wiehed (3%) fuq il-placebo setgħu jnaqqasu d-doża tagħhom ta' kortikosteroidi b'tal-inqas 20% mingħajr ma kellhom esperjenza ta' rkadar JIA ACR30 sussegwenti jew l-okkorrenza ta' sintomi sistemici sa ġimgħa 12 ($p = 0.028$). Tnaqqis fil-kortikosteroidi kompli, b'44 pazjent iwaqqfu għal kollox il-kortikosteroidi orali f'ġimgħa 44, filwaqt li jzommu risponsi JIA ACR.

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

F'ġimgha 12, il-proporzjon ta' pazjenti ttrattati b'tocilizumab li wrew titjib minimu ta' importanza klinika fil-Kwestjonarju ta' Valutazzjoni tas-Saħħa tat-Tfal – Indiċi ta' Dizabilità (definit bħala tnaqqis fil-punteġġ individwali totali ta' ≥ 0.13) kien oġġla b'mod sinifikanti minn dak f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo, 77% kontra 19% ($p < 0.0001$).

Parametri tal-laboratorju

Ħamsin minn ħamsa u sebgħin (67%) pazjent ittrattati b'tocilizumab kellhom emoglobina $< LLN$ fil-linja bażi. Erbgħin (80%) minn dawn il-pazjenti kellhom żjieda fl-emoglobina tagħhom, tant li laħqet il-firxa normali f'ġimgha 12, meta mqabbel ma' 2 minn 29 (7%) pazjent ittrattati bi plaċebo b'emoglobina $< LLN$ fil-linja bażi ($p < 0.0001$).

Pazjenti b'pJIA

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' tocilizumab kienet evalwata fi studju ta' tliet partijiet WA19977 li inkluda estensjoni open-label fi tfal b'pJIA attiva. Parti I kienet tikkonsisti f'perjodu ta' inizjazzjoni ta' trattament attiv b'tocilizumab ta' 16-il ġimgha ($n=188$) segwit minn Parti II, perjodu ta' rtirar ta' 24 ġimgha, randomised, double blind u kkontrollat bil-plaċebo ($n=163$), segwit minn Parti III, perjodu open-label ta' 64 ġimgha. F'Parti I, pazjenti eliġibbli ta' ≥ 30 kg irċewew tocilizumab f'doża ta' 8 mg/kg IV kull 4 ġimghat għal 4 doži. Pazjenti ta' < 30 kg kienu randomised 1:1 biex jirċievu tocilizumab 8 mg/kg jew 10 mg/kg IV kull 4 ġimghat għal 4 doži. Pazjenti li temmew Parti I tal-istudju u laħqu mill-inqas rispons JIA ACR30 f'ġimgha 16 meta mqabbel mal-linja bażi kienu eliġibbli biex jidhlu fil-perjodu blinded ta' rtirar (Parti II) tal-istudju. F'Parti II, il-pazjenti kienu randomised biex jirċievu tocilizumab (l-istess doża li rċewew f'Parti I) jew plaċebo fi proporzjon ta' 1:1 stratifikati skont l-użu fl-istess waqt ta' MTX u l-użu fl-istess waqt ta' kortikosteroidi. Kull pazjent kompli f'Parti II tal-istudju sa Ġimgha 40 jew sakemm il-pazjent issodisfa l-kriterji ta' rkadar JIA ACR30 (imqabbel ma' Ġimgha 16) u kkwalifika għall-ħruġ biex jirċievi terapija b'tocilizumab (l-istess doża li nġhatat f'parti I).

Rispons kliniku

Ir-riżultat finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'irkadar JIA ACR30 f'ġimgha 40 meta mqabbel ma' ġimgha 16. Tmienja u erbgħin fil-mija (48.1%, 39/81) tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo rkadew meta mqabbel ma' 25.6% (21/82) tal-pazjenti ttrattati b'tocilizumab. Dawn il-proporzjonijiet kienu differenti b'mod statistikament sinifikanti ($p = 0.0024$).

Fil-konkluzjoni ta' Parti I, risponsi JIA ACR 30/50/70/90 kienu ta' 89.4%, 83.0%, 62.2%, u 26.1%, rispettivament.

Matul il-faži ta' rtirar (Parti II), il-persentaġġ ta' pazjenti li laħqu risponsi JIA ACR 30,50, u 70 f'Ġimgha 40 imqabbel mal-linja bażi huma murija f'Tabella 9. F'din l-analiżi statistika, pazjenti li rkadew (u ħarġu biex jirċievu TCZ) matul Parti II jew li rtiraw, ġew ikklassifikati bħala li ma rrispondewx. Analizi oħra tar-risponsi JIA ACR, li kkunsidrat *data* osservata f'Ġimgha 40, irrISPETTIVAMENT mill-istat ta' rkadar uriet li sa Ġimgha 40, 95.1% tal-pazjenti li rċievew terapija kontinwa b'TCZ laħqu JIA ACR30 jew oġġla.

Tabella 9 Rati ta' Rispons JIA ACR f'Ġimgha 40 Imqabbel mal-linja bażi (Persentaġġ ta' Pazjenti)

Rata ta' Rispons	Tocilizumab N=82	Plaċebo N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, tocilizumab vs. plaċebo

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

akbar fl-attività tal-marda għal tocilizumab meta mqabbel mal-placebo (bidliet medji agġustati ta' -45.2 mm vs -35.2 mm, p=0.0031).

Il-bidla medja agġustata fil-VAS tal-uġiġh wara 40 ġimgħa ta' trattament b'tocilizumab kienet ta' 32.4 mm fuq skala ta' 0-100 mm meta mqabbel ma' tnaqqis ta' 22.3 mm għall-pazjenti fuq placebo (statistikament sinifikanti ħafna; p=0.0076).

Ir-rati ta' rispons ACR kienu numerikament inqas għal pazjenti bi trattament bijoloġiku minn qabel kif muri f' Tabella 10 hawn taħt.

Tabella 10. Numru u Proporzjon ta' Pazjenti b'Irkadar JIA ACR30 u Proporzjon ta' Pazjenti b'Risponsi JIA ACR30/50/70/90 f' Ġimgħa 40, skont l-Użu Bijoloġiku Preċedenti (Popolazzjoni ITT - Parti II tal-Istudju)

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

Pazjenti randomised għal tocilizumab kellhom inqas irkadar ACR30 u risponsi ACR globali oġhla minn pazjenti li rċevew placebo irrispettivament minn passat ta' użu bijoloġiku minn qabel.

CRS

L-effikaċja ta' RoActemra għat-trattament ta' CRS ġiet evalwata f' analiżi ta' *data* retrospettiva minn provi kliniċi ta' terapiji taċ-ċellula T CAR (tisagenlecleucel u axicabtagene ciloleucel) għal tumuri malinni ematoloġiċi. Pazjenti li setgħu jiġu evalwati kienu ttrattati b'tocilizumab 8 mg/kg (12-il mg/kg għall-pazjenti ta' < 30 kg) b'kortikosteroidi ta' doża għolja addizzjonali jew mingħajrhom għal CRS sever jew ta' periklu għall-ħajja; l-ewwel episodju ta' CRS biss ġie inkluż fl-analiżi. Il-popolazzjoni tal-effikaċja għall-koorti ta' tisagenlecleucel kien jinkludi 28 raġel u 23 mara (total ta' 51 pazjent) ta' età medjana ta' 17-il sena (firxa, 3–68 sena). Iż-żmien medjan mill-bidu ta' CRS sal-ewwel doża ta' tocilizumab kien ta' 3 ijiem (firxa, 0–18-il jum). CRS li għadda ġie ddefinit bħala nuqqas ta' deni u twaqqif ta' vasopressuri għal mill-inqas 24 siegħa. Il-pazjenti kienu tqiesu li rrispondew jekk CRS ikun għadda fi żmien 14-il jum mill-ewwel doża ta' tocilizumab, jekk ma kinux meħtieġa aktar minn 2 doži ta' RoActemra, u ma ntużat l-ebda mediċina oħra minbarra RoActemra u kortikosteroidi għat-trattament. Disgħa u tletin pazjent (76.5%; CI ta' 95%: 62.5%–87.2%) kisbu rispons. F'koorti indipendenti ta' 15-il pazjent (firxa: 9–75 sena) b'CRS indott minn axicabtagene ciloleucel, irrispondew 53%.

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

COVID-19

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Użu fil-vini

Pazjenti b'RA

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab giet iddeterminata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg tocilizumab kull erba' ġimgħat għal 24 ġimgħa jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħa għal 24 ġimgħa.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra \pm SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = 38000 ± 13000 h μ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 μ g/mL u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{\max}) = 182 ± 50.4 μ g/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u C_{\max} kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien ogħla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-baži tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel tehid għal C_{\max} u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , rispettivament. L-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (\pm SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' tocilizumab kienet ta' 50000 ± 16800 μ g•h/mL, 24.4 ± 17.5 μ g/mL, u 226 ± 50.3 μ g/mL, rispettivament, li huma ogħla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' tocilizumab b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kienux muriġja f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' tocilizumab. Għalhekk, doži ta' tocilizumab ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti bil-COVID-19

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet ikkaratterizzata bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' baži ta' data magħmula minn 380 pazjent adult bil-COVID-19 fl-Istudju WA42380 (COVACTA) u l-Istudju CA42481 (MARIPOSA) li kienu ttrattati b'infużjoni waħda ta' 8 mg/kg tocilizumab jew b'żewġ infużjonijiet b'mill-inqas 8 sigħat bejn waħda u oħra. Il-parametri li ġejjin (medja mbassra \pm SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg tocilizumab: l-erja taħt il-kurva fuq 28 jum (AUC_{0-28} , area under curve over 28 days) = 18312 (5184) siegħa• μ g/mL, il-konċentrazzjoni fil-Jum 28 ($C_{\text{Jum}28}$, concentration at Day 28) = 0.934 (1.93) μ g/mL u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{\max} , maximum concentration) = 154 (34.9) μ g/mL. L- AUC_{0-28} , is- $C_{\text{Jum}28}$ u s- C_{\max} , wara żewġ doži ta' 8 mg/kg tocilizumab bi 8 sigħat bejn waħda u oħra, kienu stmati wkoll (medja mbassra \pm SD): 42240 (11520) siegħa• μ g/mL u 8.94 (8.5) μ g/mL, u 296 (64.7) μ g/mL rispettivament.

Distribuzzjoni

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

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

Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni doppja miċ-ċirkolazzjoni, waħda li ssegwi tneħħija lineari u waħda li ssegwi tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. F'pazjenti b'RA, it-tneħħija lineari kienet ta' 9.5 mL/siegħa. F'pazjenti adulti bil-COVID-19, it-tneħħija lineari kienet ta' 17.6 mL/siegħa f'pazjenti bil-kategorija 3 tal-iskala ordinali (OS 3 (ordinal scale category 3), pazjenti li jeħtieġu ossiġnu supplimentari) fil-linja baži, 22.5 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 4 (pazjenti li jeħtieġu ossiġnu bi fluss għoli jew ventilazzjoni mhux invażiva) fil-linja baži, 29 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 5 (pazjenti li jeħtieġu ventilazzjoni mekkanika) fil-linja baži, u 35.4 mL/siegħa f'pazjenti b'OS 6 (pazjenti li jeħtieġu ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) jew ventilazzjoni mekkanika u appoġġ addizzjonali għall-organi) fil-linja baži. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol

importanti f'koncentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba s-sensiela ta' reazzjonijiet tat-tnehhija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'koncentrazzjonijiet oghla ta' tocilizumab, it-tnehhija tigi ddeterminata l-aktar mit-tnehhija lineari.

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

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

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tocilizumab ma nbidlux maż-żmien. Għad-dozi ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doza fl-AUC u C_{min} . C_{max} żdiedet b'mod proporzjonali mad-doza. Fi stat fiss, l-AUC u C_{min} imbassra kienu 3.2 u 30 drabi oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi: Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab. Il-maġġoranza tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kellhom funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment tal-kliewi hafif. L-indeboliment tal-kliewi hafif (tnehhija ta' kreatinina bbażata fuq Cockcroft-Gault < 80 mL/min u ≥ 50 mL/min) ma halliex effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

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

Età, sess u razza: Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA u COVID-19 uriet li l-età, is-sess u l-oriġini etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' tocilizumab.

Ir-riżultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni għall-pazjenti bil-COVID-19 ikkonfermaw li l-piż tal-ġisem u s-severità tal-marda t-tnejn huma kovarjabbli li għandhom impatt li jista' jiġi evalwat fuq it-tnehhija lineari ta' tocilizumab,

Pazjenti b'sJIA:

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fuq bażi ta' *data* komposta minn 140 pazjent b'sJIA ttrattati b'8 mg/kg IV kull ġimgħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV kull ġimgħtejn (pazjenti b'piż tal-ġisem < 30 kg), 162 mg SC kull ġimgħa (pazjenti li jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimgħtejn (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 11. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ IV f'sJIA

Parametru PK ta' RoActemra	8 mg/kg Q2W \geq 30 kg	12 mg/kg Q2W taht it-30 kg
C _{max} (µg/mL)	256 \pm 60.8	274 \pm 63.8
C _{trough} (µg/mL)	69.7 \pm 29.1	68.4 \pm 30.0
C _{mean} (µg/mL)	119 \pm 36.0	123 \pm 36.0
C _{max} ta' akkumulazzjoni	1.42	1.37
C _{trough} ta' akkumulazzjoni	3.20	3.41
C _{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni *	2.01	1.95

* τ = ġimagħtejn għall-korsijiet IV

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

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

Il-half life ta' tocilizumab f'pazjenti b'sJIA hija sa 16-il ġurnata għaž-żewġ kategoriji ta' piż tal-ġisem (8 mg/kg għall-piż tal-ġisem \geq 30 kg jew 12-il mg/kg għall-piż tal-ġisem < 30 kg) f'ġimgħa 12.

Pazjenti b'pJIA:

Il-farmakokinetika ta' tocilizumab f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu \geq 30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimagħtejn (pazjenti li jiżnu \geq 30 kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimgħat (pazjenti li jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 12. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ IV f'pJIA

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

* τ = 4 ġimgħat għall-korsijiet IV

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

Il-*half life* ta' tocilizumab f' pazjenti b' pJIA hija sa 16-il ġurnata għaż-żewġ kategoriji ta' piż tal-ġisem (8 mg/kg għall-piż tal-ġisem \geq 30 kg jew 10 mg/kg għall-piż tal-ġisem $<$ 30 kg) waqt intervall ta' dożaġġ fi stat fiss.

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

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

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità għax antikorpi monoklonali IgG1 mhux meqjusa li għandhom potenzjal karċinoġeniku intrinsiku.

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taht trattament b' tocilizumab. Ma ġewx osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u f' dawk b' attività endokrina fi studju ta' tossicità kronika f' xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Ġie osservat li tocilizumab li nġhata lil xadini tat-tip cynomolgus kmieni fit-tqala ma kellu l-ebda effett detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju-fetu. Madankollu, ġiet osservata żjieda żgħira fl-abortion/mewt tal-embriju-fetu b' espożizzjoni sistemika għolja ($>$ 100 x l-espożizzjoni umana) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidherx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew fil-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, ir-relazzjoni ta' din l-osservazzjoni fil-konfront ta' tocilizumab ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossicità fi ġrieden minorenni. B' mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment tat-tkabbir skeletrali, fil-funzjoni immuni u maturazzjoni sesswali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Polysorbate 80
Disodium phosphate dodecahydrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ: 36 xahar

Prodott dilwit: Wara d-dilwazzjoni, is-soluzzjoni għall-infużjoni lesta hija stabbli fiżikament u kimikament f' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %). Din tista' tinħażen għal 24 siegħa f' temperatura ta' 30°C u għal perjodu sa ġimagħtejn fil-frigġ f' temperatura ta' bejn 2°C - 8°C.

Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni lesta għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jaqgħu taħt ir-risponsabilità ta' min qed jagħmel użu mill-prodott u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2°C - 8°C sakemm id-dilwazzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

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

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

RoActemra huwa disponibbli f' kunjett (ħġieġ tat-tip I) b' tapp (tal-lastku butyl) li fih 4 mL, 10 mL jew 20 mL ta' konċentrat. Daqsijiet tal-pakkett ta' kunjett wieħed u 4 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-ġħoti

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frak jew bidla fil-kulur qabel l-ġħoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari sa opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frak viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara RoActemra.

Pazjenti b'RA, CRS (> 30 kg) u COVID-19

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' RoActemra (0.4 mL/kg) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' RoActemra (**0.4 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex tħallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum

tal-konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunnett u jitqiegħed fil-borża għall-infużjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

RoActemra huwa għall-użu ta' darba biss.

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Settembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

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

Soluzzjoni bla kulur sa kemmxejn fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

RoActemra flimkien ma' methotrexate (MTX) huwa indikat għat-trattament ta' poliartrite idjopatika fil-minorenni (pJIA - *juvenile idiopathic polyarthritis*; oligoartrite estiża u pożittiva jew negattiva għall-fattur tar-rewmatizmu) f' pazjenti b' età minn sentejn 'il fuq, li rrispondew b' mod mhux adegwat għal terapija preċedenti b' MTX. RoActemra jista' jingħata bħala monoterapija f' każ ta' intolleranza għal MTX jew fejn trattament kontinwu b' MTX ma jkunx xieraq.

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-formulazzjoni ta' Tocilizumab SC tinghata permezz ta' PFS+NSD li jintużaw darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u / jew GCA. L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw RoActemra huma stess biss jekk it-tabib jiddetermina li dan huwa xieraq u l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif meħtieġ u jkunu ġew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

Pazjenti li jibdlu minn terapija b'tocilizumab IV għal għoti SC għandhom jagħtu l-ewwel doża SC fil-hin tad-doża IV skedata li jmiss taħt is-superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Il-pazjenti kollha ttrattati b'RoActemra għandhom jinghataw Kartuna ta' Twissija għall-Pazjenti.

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

Požologija

RA

Il-pożologija rakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa.

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

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

GCA

Il-pożologija rakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. RoActemra jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi.

Monoterapija ta' RoActemra m'għandiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti (ara 4.4).

Abbażi tan-natura kronika ta' GCA, trattament lil hinn minn 52 ġimgħa għandu jiġi ggwidat mill-attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x l-Ogħla Limitu tan-Normali (ULN - <i>Upper Limit of Normal</i>)	Jekk xieraq biddel id-doża ta' DMARDs (RA) jew sustanzi immunomodulatorji (GCA) li qed jingħataw fl-istess waqt. Għal żidiet persistenti f' din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' RoActemra għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf RoActemra sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jergħu lura għan-normal. Ibda mill-ġdid b'injezzjoni kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn, kif klinikament xieraq
> 3 sa 5 x ULN	Waqqaf l-għoti ta' RoActemra sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN. Għal żidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf RoActemra.
> 5 x ULN	Waqqaf RoActemra.

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

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

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

- Għadd ta' plejtlits baxx

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

RA u GCA

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani:

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

Indeboliment tal-kliwi:

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

Indeboliment tal-fwied:

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

Pazjenti pedjatriċi:

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-ġħoti taht il-ġilda ta' RoActemra fit-tfal mit-twelid sa inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent matul iż-żmien. RoActemra jista' jintuża waħdu jew flimkien ma' MTX.

Pazjenti b'sJIA

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

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

Pazjenti b'pJIA:

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

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

Valur tal-Laboratorju (ċelluli x 10⁹/ L)	Azzjoni
ANC > 1	Żomm id-doża
ANC 0.5 sa 1	Interrompi d-dożaġġ ta' RoActemra Meta l-ANC jizdied għal > 1 x 10 ⁹ / L erga' ibda RoActemra
ANC < 0.5	Waqqaf RoActemra Id-deċiżjoni li jitwaqqaf RoActemra f'sJIA jew pJIA minħabba anormalità tal-laboratorju għandha tkun ibbażata fuq valutazzjoni medika tal-pazjent individwali.

- Ghadd ta' plejtlits baxx

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

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

RoActemra huwa għall-użu taħt il-ġilda.

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

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

Istruzzjonijiet komprensivi għall-ġhoti ta' RoActemra f'siringa mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

RoActemra formulazzjoni għal taht il-ġilda mhux maħsub biex jingħata fil-vini.

RoActemra formulazzjoni għal taht il-ġilda mhux maħsub biex jingħata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Traċċabilità

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Infezzjonijiet

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

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

Tuberkulosi

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

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

Riattivazzjoni virali

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

Komplikazzjonijiet ta' divertikulite

Avvenimenti ta' perforazzjonijiet tad-divertikuli bhala komplikazzjonijiet tad-divertikulite kienu rrappurtati b'mod mhux komuni f'pazjenti ttrattati b'RoActemra (ara sezzjoni 4.8). RoActemra ghandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti bi storja preċedenti ta' ulċerazzjoni fl-intestini jew divertikulite. Pazjenti li jkollhom sintomi li juru potenzjal ta' komplikazzjoni ta' divertikulite, bhal uġiġh addominali, emorraġġja u/jew bidla mhux spjegata fl-abitudni tal-ippurgar bid-deni għandhom jiġu evalwati immedjatament għal identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite li tista' tkun assoċjata ma' perforazzjoni gastrointestinali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' RoActemra (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'RoActemra, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk issehh reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-għoti ta' RoActemra għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u tocilizumab għandu jitwaqqaf għal kollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossiċità fil-fwied

Ġew irrappurtati b'mod komuni zidiet temporanji jew intermittenti hfief u moderati fil-livelli ta' transaminases tal-fwied ikkawżati mit-trattament b'RoActemra (ara sezzjoni 4.8). Żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet kienet osservata meta medicini potenzjalment epatotossiċi (eż. MTX) intużaw flimkien ma' RoActemra. Meta klinikament indikat, għandhom jiġu kkunsidrati testijiet oħra tal-funzjoni tal-fwied inkluż il-bilirubina.

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

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'RoActemra f'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' $> 1.5x$ ULN. F'pazjenti b'ALT jew AST fil-linja bażi ta' $> 5x$ ULN, it-trattament mhuwiex rakkomandat.

F'pazjenti b'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'l quddiem. Għall-modifikazzjonijiet irrakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' RoActemra, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases ara sezzjoni 4.2. Għal zidiet ta' ALT jew AST ta' $> 3-5 x$ ULN, trattament b'RoActemra għandu jitwaqqaf.

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'RoActemra, mhux irrakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ANC inqas minn $2 \times 10^9/L$. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'RoActemra f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taht $100 \times 10^3/\mu L$). F'pazjenti li jizviluppaw ANC ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, it-tkomplija tat-trattament mhuwiex rakkomandat.

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

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

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

Parametri tal-lipidi

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

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

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Taħlita ma' antagonisti ta' TNF

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

GCA

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

sJIA

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Treddigh

Mhux magħruf jekk tocilizumab jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' RoActemra fil-ħalib ma ġiex studjata fl-annimali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk

jitkompliex/jitwaqqafx it-treddiġh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'RoActemra wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbiġa u l-benefiċċju tat-terapija b'RoActemra għall-omm.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4510 pazjenti esposti għal RoActemra fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jieħdu sehem fi studji dwar RA fl-adulti (n=4009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn studji dwar GCA (n=149), pJIA (n=240) u sJIA (n=112). Il-profil tas-sigurtà ta' RoActemra tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

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

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

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1. Lista ta' ADRs li jsehħu f' pazjenti ttrattati b'RoActemra.

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-ħalq, Herpes zoster	Divertikulite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Newtrogenija, Ipotirojdiżmu		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Kategoriji ta' frekwenza bit-termini ppreferuti			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja*		Ipertrigliceridemija	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		Soghla, Qtuġh ta' nifs		
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-ħalq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insufficjenza tal-fwied
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva		
Investigazzjonijiet		Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

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

¹ Ara sezzjoni 4.3

² Ara sezzjoni 4.4

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

Użu għal taħt il-ġilda

RA

Is-sigurtà ta' RoActemra taħt il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' RoActemra 162 mg mogħti kull ġimgha kontra 8 mg/kg fil-vini f' 1262 pazjent b'RA. Il-pazjenti

kollha rċevew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunogeniċità osservati għal RoActemra mogħti taħt il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' RoActemra fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oghla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taħt il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Waqt il-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur, f' SC-I, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 10.1% (64/631) u 2.4% (15/631) għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgħa ta' RoActemra taħt il-ġilda u placebo taħt il-ġilda (grupp ta' għoti fil-vina), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluż eritema, ħakk, uġiġħ u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u ħadd ma kellu bżonn iwaqqaf il-medicina.

Immunogeniċità

F' SC-I, total ta' 625 pazjent ittrattati b' RoActemra 162 mg kull ġimgħa kienu ttestjati għall-antikorpi kontra RoActemra fil-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur. Ħames pazjenti (0.8%) żviluppaw antikorpi pożittivi kontra RoActemra; minn dawn, kollha żviluppaw antikorpi newtralizzanti kontra RoActemra. Pazjent wieħed ittestja pożittiv għall-isotip IgE (0.2%).

F' SC-II, kienu ttestjati total ta' 434 pazjent ttrattati b' RoActemra 162mg kull ġimgħa għall-antikorpi kontra RoActemra fil-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur. Seba' pazjenti (1.6%) żviluppaw antikorpi pożittivi kontra RoActemra; minn dawn, sitta (1.4%) żviluppaw antikorpi newtralizzanti kontra RoActemra. Erba' pazjenti ttestjaw pożittivi għall-isotip IgE (0.9%).

Ma kienet osservata l-ebda korrelazzjoni ta' żvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew mal-avvenimenti avversi.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

Waqt il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ seħħ f' 2.9% tal-pazjenti fuq id-doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgħa.

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

Plejlits

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, l-ebda wieħed mill-pazjenti fuq id-doża SC ta' kull ġimgħa ma kellu tnaqqis fl-għadd tal-plejlits għal $\leq 50 \times 10^3 / \mu L$.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f' 6.5% u f' 1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Parametri tal-lipidi

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

sJIA (SC)

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

Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjoni f' pazjenti b' sJIA ttrattati b' RoActemra SC kienet komparabbli ma' pazjenti b' sJIA ttrattati b' RoActemra IV.

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

Fl-Istudju SC (WA28118), total ta' 41.2% (21/51) tal-pazjenti b' sJIA kellhom ISRs għal RoActemra SC. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġ, u nefha fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda pazjent ma kien jeħtieġ l-irtirar mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

Immunogeniċità

Fl-Istudju SC (WA28118), 46 mill-51 (90.2%) pazjent ittestjat għal antikorpi kontra tocilizumab fil-linja bażi kellhom mill-inqas riżultat wiehed tal-assaġġ tal-ittejtjar wara l-linja bażi. L-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi pożittivi kontra tocilizumab wara l-linja bażi.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

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

Parametri tal-lipidi

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

pJIA (SC)

Il-profil tas-sigurtà ta' RoActemra taħt il-ġilda kien evalwat ukoll fi 52 pazjent pedjatriku b' pJIA. L-esponiment totali tal-pazjent għal RoActemra fil-popolazzjoni b' pJIA ta' esponiment shiħ kien ta' 184.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab IV u 50.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab SC. B' mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f' pazjenti b' pJIA kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' RoActemra bl-eċċezzjoni ta' ISRs (ara Tabella 1). Frekwenza oġġla ta' pazjenti b' pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet ta' RoActemra SC meta mqabbla ma' RA fl-adulti.

Infezzjonijiet

Fl-istudju dwar RoActemra SC, ir-rata ta' infezzjoni f' pazjenti b' pJIA ttrattati b' RoActemra SC kienet komparabbli ma' pazjenti b' pJIA ttrattati b' RoActemra IV.

Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b' pJIA kellhom ISRs għal RoActemra SC. Dawn l-ISRs seħew f' 44% tal-pazjenti ta' ≥ 30 kg meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taħt it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, uġiġ u ħakk. L-ISRs kollha rrappurtati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet teħtieġ l-irtirar tal-pazjent mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

Immunogeniċità

Fl-Istudju SC 5.8% [3/52] żviluppaw antikorpi pożittivi newtralizzanti kontra tocilizumab mingħajr ma żviluppaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva serja jew klinikament sinifikanti. Minn dawn it-3 pazjenti, wiehed sussegwentement irtira mill-istudju. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u r-rispons kliniku jew avvenimenti avversi.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' esponiment shiħ għal RoActemra, seħħ tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b' RoActemra SC. Żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet f' 9.6% u 3.8% tal-pazjenti ttrattati b' RoActemra SC, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b' RoActemra SC ma kellu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju SC, 14.3% u 12.8% tal-pazjenti kellhom zieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

GCA (SC)

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' RoActemra taht il-ġilda kull ġimgħa, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rrapportaw reazzjoni avversa li sseħħet fis-sit tal-injezzjoni taht il-ġilda. Ma kienet irrapportata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bħala avveniment avvers serju jew li jehtieg twaqqif tat-trattament.

Immunogeniċità

Fil-grupp ta' RoActemra taht il-ġilda fil-ġimgħa, pazjent wieħed (1.1%, 1/95) żviluppa antikorpi pożittivi li jinnewtralizzaw kontra RoActemra, għalkemm mhux tal-isotip IgE. Dan il-pazjent ma żviluppax reazzjoni ta' sensitività eċċessiva jew reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' RoActemra, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ seħħ f'4% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-ġilda kull ġimgħa. Dan ma kien osservat fl-ebda wieħed mill-gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Plejlits

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

Żidiet ta' transaminase tal-fwied

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' RoActemra, zieda fl-ALT ta' $\geq 3 \times ULN$ seħħet fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-ġilda kull ġimgħa meta mqabbel ma' 2% fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' plaċebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn. Zieda fl-AST ta' $> 3 ULN$ seħħet f'1% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-ġilda kull ġimgħa, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ta' plaċebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn.

Parametri tal-lipidi

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika b'kontrolli ta' 12-il xahar ta' RoActemra, 34% tal-pazjenti kellhom żidiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' > 6.2 mmol/L (240 mg/dL), bi 15% li

kellhom żieda sostnuta f'LDL għal ≥ 4.1 mmol/L (160 mg/dL) fil-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimgħa.

Użu fil-vini

RA

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

Il-popolazzjoni ta' kontroll *shih* tinkludi l-pazjenti kollha mill-fażijiet *double-blind* ta' kull studju ewlieni mir-*randomisation* sal-ewwel bidla fil-kors ta' trattament, jew sa meta jkun għaddew sentejn. Il-perjodu ta' kontroll f'4 mill-istudji kien ta' 6 xhur u fi studju wiehed kien sa sentejn. Fl-istudji *double-blind* ikkontrollati, 774 pazjent irċevew RoActemra 4 mg/kg flimkien ma' MTX, 1870 pazjent irċevew tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' MTX/DMARDs oħrajn u 288 pazjent irċevew monoterapija b'tocilizumab 8 mg/kg.

Il-popolazzjoni ta' esponiment *shih* tinkludi l-pazjenti kollha li rċevew mill-inqas doża waħda ta' RoActemra fil-perjodu ta' kontroll *double-blind* jew fil-fażi ta' estensjoni *open label* fl-istudji. Mill-4009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3577 irċevew trattament għal mill-inqas 6 xhur, 3296 għal mill-inqas sena; 2806 irċevew trattament għal mill-inqas sentejn u 1222 għal 3 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Infezzjonijiet

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

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

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun

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

Perforazzjoni gastro-intestinali

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' RoActemra. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar RoActemra kienu rrapportati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axxess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħzula li jseħhu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) kienu rrapportati minn 6.9% tal-pazjenti

fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD u f' 5.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARD. Avvenimenti rrapportati waqt l-infuzjoni fil-biċċa l-kbira kienu episodji ta' pressjoni għolja; avvenimenti rrapportati fi żmien 24 siegħa mill-infuzjoni kienu uġiġh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn l-avvenimenti ma llimitawx it-trattament.

Ir-rata ta' reazzjonijiet anafilattiċi (isehħu f' total ta' 6/3778 pazjent, 0.2%) kienet diversi drabi oghla bid-doża ta' 4 mg/kg, meta mqabbla mad-doża ta' 8 mg/kg. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva assoċjati ma' RoActemra li kienu klinikament sinifikanti u li kellhom bżonn twaqqif tat-trattament, kienu rrapportati f' total ta' 13 minn 3778 pazjent (0.3%) ittrattat b'RoActemra waqt l-istudji kliniċi kkontrollati u open label. Dawn ir-reazzjonijiet ġeneralment kienu osservati waqt it-tieni sal-ħames infużjoni ta' tocilizumab (ara sezzjoni 4.4). Anafilassi fatali kienet irrapportata wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq waqt trattament b'RoActemra fil-vini (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Fil-provi kliniċi kkontrollati ta' sitt xhur total ta' 2,876 pazjent kienu ittestjati għall-antikorpi kontra RoActemra. Minn 46 pazjent (1.6%) li żviluppaw antikorpi kontra RoActemra, 6 kellhom reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li kienet medikament sinifikanti, u minn dawn 5 waqqfu it-trattament b' mod permanenti. Tletin pazjent (1.1%) żviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

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

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b' esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Plejlits

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-għadd ta' plejlits taħt $100 \times 10^3/\mu L$ sehħ f' 1.7% tal-pazjenti fuq RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' $< 1%$ fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis sehħ mingħajr avvenimenti ta' fsada fl-istess waqt.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b' esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-għadd tal-plejlits baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

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

Żidiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur żidiet temporanji fl-ALT/AST ta' $> 3 \times ULN$ kienu osservati f' 2.1% tal-pazjenti fuq RoActemra 8 mg/kg meta mqabbla ma' 4.9% tal-pazjenti fuq MTX u f' 6.5% tal-pazjenti li rċevew 8 mg/kg RoActemra flimkien ma' DMARDs meta mqabbla ma' 1.5% tal-pazjenti fuq placebo flimkien ma' DMARDs.

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

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

Parametri tal-lipidi

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

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esoniment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' elevazzjoni fil-parametri tal-lipidi baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur.

Tumuri malinni

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

Reazzjonijiet tal-ġilda

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

Rapportar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċevew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm kienet osservata newtopenija li tillimita d-doża.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamici

Fi studji klinici b'RoActemra, kien osservat tnaqqis rapidu f'CRP, fir-rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti (ESR - *erythrocyte sedimentation rate*), f'amyloid A fis-serum (SAA - *serum amyloid A*) u fibrinogen. Konsistenti mal-effett fuq is-sustanzi li jiehdu parti fir-reazzjoni tal-faži akuta, trattament b'RoActemra kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits iżda li baqgħu fil-firxa normali. Kienu osservati żidiet fil-livelli tal-emoglobina, minħabba li RoActemra inaqqas l-effetti kkawżati minn IL-6 fuq il-produzzjoni ta' hepcidin biex tiżdied id-disponibilità tal-ħadid. F'pazjenti ttrattati b'RoActemra, tnaqqis fil-livelli ta' CRP għall-firxa normali kien osservat mit-2 ġimgħa, bit-tnaqqis miżmum waqt it-trattament.

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw RoActemra f'dozi minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taħt il-ġilda, l-għadd assolut ta' newtrofili naqas għall-inqas livell jumejn sa ħamest ijiem wara l-għoti. Wara dan, in-newtrofili rkupraw lejn il-linja baži b'mod dipendenti mid-doża.

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

Użu għal taħt il-ġilda

RA

Effikaċja klinika

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

Bidla minn 8 mg/kg fil-vini darba kull 4 ġimgħat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa, se tbiddel l-esponiment fil-pazjent. Il-firxa tvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (tiżdied f'pazjenti b'piż tal-ġisem baxx u tonqos f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli) iżda r-riżultat kliniku huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti ttrattati fil-vini.

Rispons kliniku

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

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

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

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

Fi studju SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti fil-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'ġimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda (65.2%) kontra għoti fil-vini (67.4%), b'differenza miżgħuna fi proporzjonijiet ta' - 2.3% (CI ta' 95% - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja bażi f'ġimgha 24 fil-punteġġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti fil-vini, u għall-punteġġ tal-komponent fiżiku kienet ukoll simili b'9.49 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti fil-vini.

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

sJIA (SC)

Effikaċja Klinika

Studju ta' 52 ġimgħa, open-label, b'aktar minn centru wiehed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża SC xierqa ta' RoActemra li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli għall-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċevew RoActemra ddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n=26) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull ġimgħa (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu taħt it-30 kg (n=25) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull 10 ijiem (Q10D - *every 10 days*; n=8) jew kull ġimgħa (Q2W - *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgħa. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu RoActemra qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu RoActemra IV u qalbu għal RoActemra SC fil-linja bażi.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li RoActemra SC tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja li kienu jinkludu l-Punteġġ tal-Attività tal-Marda ta' Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu TCZ qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'RoActemra IV għal RoActemra SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

pJIA (SC)

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

Pazjenti eliġibbli rċevew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull ġimgħa (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull 3 ġimgħat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgħa. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu RoActemra qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu RoActemra IV u qalbu għal RoActemra SC fil-linja bażi.

Il-korsijiet ta' RoActemra SC ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal daww miksuba bil-korsijiet approvati ta' RoActemra IV għal pJIA.

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

GCA (SC)

Effikaċja klinika

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

Mitejn u wiehed u hamsin (251) pazjent b'GCA li dehret għall-ewwel darba jew li reggħet tfaċċat kienu rreġistrati u assenjati għal wiehed minn erba' gruppi ta' trattament. L-istudju kien jikkonsisti

minn perjodu blinded ta' 52 ġimġha (Parti 1), segwit minn 104 ġimġhat ta' estensjoni open-label (Parti 2). L-iskop ta' Parti 2 kien li tiġi deskritta s-sigurtà fit-tul u z-żamma tal-effikaċja wara 52 ġimġha ta' terapija b'RoActemra, biex tiġi esplorata r-rata ta' rikaduta u l-ħtieġa ta' terapija b'RoActemra ta' aktar minn 52 ġimġha, u biex tinkiseb informazzjoni dwar il-potenzjal fit-tul tal-effett ta' RoActemra li jiffranka l-użu ta' steroidi.

Żewġ doži taħt il-ġilda ta' RoActemra (162 mg kull ġimġha u 162 mg kull ġimagħtejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' placebo bħala kontroll magħżula b' mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

Il-pazjenti kollha rċewew terapija bi glukokortikoidi (prednisone) fl-isfond. Kull wieħed mill-gruppi ttrattati b'RoActemra u wieħed mill-gruppi ttrattat bi placebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 26 ġimġha, filwaqt li t-tieni grupp ittrattat bil-placebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 52 ġimġha, maħsub biex ikun aktar konformi mal-prattika standard.

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

Tabella 3. Tul tat-Terapija b' Kortikosteroidi Matul l-Iskrinjar fl-Istudju WA28119

	Placebo + 26 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=50	Placebo + 52 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=51	RoActemra 162 mg SC kull ġimġha + 26 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=100	RoActemra 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=49
Tul (jiem)				
Medja (SD)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Medjan	42.0	41.0	41.0	42.0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

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

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

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

Il-perċentwali ta' pazjenti li kisbu remissjoni sostnuta f' ġimġha 52, qed jintwera fit-Tabella 4.

Punti Finali Sekondarji

Il-valutazzjoni tal-ħin sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimġha meta mqabbel mal-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimġha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u għall-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimagħtejn meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimġha ta' prednisone (meta mqabbel f'livell ta' sinifikanza ta' 0.01). Doża ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimġha wriet ukoll tnaqqis klinikament sinifikanti fir-riskju ta'

rikaduta meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone f' pazjenti li daħlu fil-prova b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu ġdid (Tabella 4).

Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f' ġimgħa 52 kienet sinifikament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b'doża ta' RoActemra meta mqabbla maż-żewġ gruppi tal-placebo (Tabella 4). F' analiżi separata tal-pazjenti li rċevew *escape* prednisone biex jitrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 ġimgħa, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċevew *escape* prednisone fil-gruppi ta' RoActemra kull ġimgħa u kull ġimagħtejn kienu 3129.75 mg u 3847 mg, rispettivament. It-tnejn ferm aktar baxxi minn dawk fil-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn, ta' 4023.5 mg u 5389.5 mg rispettivament.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja minn Studju WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil- mod għax-xejn N=50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil- mod għax- xejn N=51	RoActemra 162mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=100	RoActemra 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=49
Punt Finali Primarju				
****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)				
Persuni b'Rispons f'Ġimgha 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Differenza mhux aġġustata fil- proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)	N/A	N/A	42%* (18.00, 66.00)	39.06%* (12.46, 65.66)
Punt Finali Sekondarju Ewlieni				
Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)				
Persuni b'Rispons f'Ġimgha 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Differenza mhux aġġustata fil- proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)	N/A	N/A	38.35%* (17.89, 58.81)	35.41%** (10.41, 60.41)
Punti Finali Sekondarji Ohrajn				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
HR (CI ta' 99%)				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
HR (CI ta' 99%)				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.23*** (0.09, 0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21, 2.10)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg) medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26 ²)	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
medjan f'Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +52 ²)	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Punti Finali Exploratorji				
Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgha 52 [§]				
Medja (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)

* p<0.0001

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

***Valur p deskrittiv <0.005

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

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

¹ analiżi taż-żmien (f'jiem) bejn remissjoni klinika u l-ewwel irkadar tal-marda

² valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal data mhux parametrika

[§] analiżi statistiċi ma twettqux

N/A= Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' kunfidenza

Riżultati tal-Kwalità tal-Ħajja

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

Il-Valutazzjoni Globali tal-attività tal-marda tal-Pazjent giet evalwata fuq Skala Analoga Viżwali (VAS - *Visual Analogue Scale*) ta' 0-100mm. Il-bidla medja fil-VAS globali tal-Pazjent mil-linja bażi f'ġimgħa 52 kienet aktar baxxa (li turi titjib akbar) fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgħa u ta' kull ġimagħtejn ta' RoActemra [-19.0, -25.3, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgħa -3.4, placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -7.2], għalkemm fil-grupp ta' RoActemra kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn biss uriet differenza statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-placebo [placebo flimkien ma' 26 ġimgħa ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn $p=0.0059$, u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn $p=0.0081$].

Il-punteġġi tal-bidla ta' FACIT-*Fatigue* mil-linja bażi sa ġimgħa 52 ġew ikkalkulati għall-gruppi kollha. Il-punteġġi tal-bidla medja [SD] kienu kif ġej: RoActemra kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa 5.61 [10.115], RoActemra kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa 1.81 [8.836], placebo flimkien ma' 26 ġimgħa 0.26 [10.702], u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -1.63 [6.753].

Il-bidla fil-punteġġi EQ5D mil-linja bażi sa ġimgħa 52 kienet RoActemra kull ġimgħa flimkien ma' 26 ġimgħa 0.10 [0.198], RoActemra kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgħa 0.05 [0.215], placebo flimkien ma' 26 ġimgħa 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimgħa -0.02 [0.159].

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

Użu fil-vini

RA

Effikaċja klinika

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

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

Studju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel randomisation u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minħabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67%) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu MTX qabel. Dożi ta' 8 mg/kg ta' RoActemra nġhataw kull erba' ġimgħat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur inġhata MTX

darba fil-ġimgħa (doži miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg fil-ġimgħa fuq perjodu ta' tmien ġimgħat).

Studju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f' ġimgħa 24, f' ġimgħa 52 u f' ġimgħa 104, ivvaluta 1196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Doži ta' 4 jew 8 mg/kg ta' RoActemra jew placebo ngħataw kull erba' ġimgħat bħala terapija fl-ġhama għal 52 ġimgħa flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimgħa). Wara ġimgħa 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'RoActemra 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li originarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċievew open-label RoActemra 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f' ġimgħa 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F' ġimgħa 52 u f' ġimgħa 104 il-punti finali ko-primarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

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

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

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

Rispons kliniku

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

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

F'pazjenti ttrattati b'RoActemra 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd ta' ġogi muġuġhin u minfuħin; valutazzjoni globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs oħra fl-istudji kollha.

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

F'analizi globali ta' studji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oġhla b'mod sinifikanti (59% kontra 50%, 37% kontra 27%, 18% kontra 11%, rispettivament) fil-grupp ta' tocilizumab 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' tocilizumab 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p<0.03). B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS 28 < 2.6) kien oġhla b'mod sinifikanti (31% kontra 16% rispettivament) f'pazjenti li rċievew RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċievew RoActemra 4 mg/kg flimkien ma' DMARD (p< 0.0001).

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

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

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

Rispons kliniku maġġuri

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

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 6 Bidliet radjografici medji fuq medda ta' 52 ġimgha fi Studju II

	PBO + MTX (+ TCZ minn ġimgha 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Punteġġ Sharp-Genant Totali	1.13	0.29*
Punteġġ ta' thaffir	0.71	0.17*
Punteġġ JSN	0.42	0.12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog

* - $p \leq 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ kontra PBO + MTX

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

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

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

Livelli ta' emoglobina

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

RoActemra kontra adalimumab bhala monoterapija

Studju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' RoActemra ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' RoActemra irċievew infużjoni fil-vini (IV - *intravenous*) ta' RoActemra (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċievew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w.

Kien osservat effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur RoActemra imqabbel ma' adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bażi sa ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7: Rizultati tal-Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)

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

^avalur p huwa aġġustat għar-regjun u għat-tul ta' RA għall-punti finali kollha u barra dan għall-valur fil-linja bazi għall-punti finali kontinwi kollha.

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

RA

Użu fil-vini

Il-farmakokinetika ta' RoActemra giet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg RoActemra kull erba' ġimghat għal 24 ġimgha jew b'162 mg tocilizumab mogħtija taħt il-ġilda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimagħtejn għal 24 ġimgha.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra \pm SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg RoActemra mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = 38000 ± 13000 h \cdot μ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 μ g/mL u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{\max}) = 182 ± 50.4 μ g/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u C_{\max} kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oghla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-bażi tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal C_{\max} u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , rispettivament. L-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (\pm SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienet ta' 50000 ± 16800 μ g \cdot h/mL, 24.4 ± 17.5 μ g/mL, u 226 ± 50.3 μ g/mL, rispettivament, li huma oghla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal tocilizumab tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' RoActemra b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kienux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' RoActemra. Għalhekk, dozi ta' RoActemra ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux irrakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, RoActemra jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fazijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' RoActemra kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 9.5 mL/sieġha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' RoActemra. Ladarba s-sensjela ta' reazzjonijiet tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oghla ta' RoActemra, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tneħħija lineari.

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

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' RoActemra ma nbidlux maż-żmien. Għad-doži ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u C_{\min} . C_{\max} żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Fi stat fiss, l-AUC u C_{\min} imbassra kienu 3.2 u 30 drabi oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Użu taħt il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa, 162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħtejn, u 4 jew 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 24 ġimgħa.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' RoActemra ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC_{ġimgħa1} fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienu ta' 7970 ± 3432 μ g \cdot h/mL, 43.0 ± 19.8 μ g/mL, u 49.8 ± 21.0 μ g/mL, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} , u C_{\max} kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC, C_{\min} , u C_{\max} .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħtejn, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC_{ġimgħa2} fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienu ta' 3430 ± 2660 μ g \cdot h/mL, 5.7 ± 6.8 μ g/mL, u 13.2 ± 8.8 μ g/mL, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} , u C_{\max} kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. Stat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , u wara 10 ġimgħat għal C_{\max} .

Assorbiment

Wara dożaġg taht il-ġilda f'pazjenti b'RA, t_{max} , il-ħin sal-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' RoActemra kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilita' għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79%.

Eliminazzjoni

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

sJIA

Użu Taht il-Ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm *data* limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara għoti taht il-ġilda ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA b'età ta' inqas minn sentejn b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg.

Pazjenti b'sJIA jrid ikollhom piż tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu RoActemra taht il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 8. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġg SC f'sJIA

Parametru PK ta' RoActemra	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W taht it-30 kg
C_{max} (μ g/mL)	99.8 \pm 46.2	134 \pm 58.6
C_{min} (μ g/mL)	79.2 \pm 35.6	65.9 \pm 31.3
C_{mean} (μ g/mL)	91.3 \pm 40.4	101 \pm 43.2
C_{max} ta' akkumulazzjoni	3.66	1.88
C_{min} ta' akkumulazzjoni	4.39	3.21
C_{mean} jew AUC_{τ} ta' akkumulazzjoni *	4.28	2.27

* τ = ġimgħa jew ġimagħtejn għaž-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġg SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa ġimgħa 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W.

Assorbiment

Wara dożaġg SC f'pazjenti b'sJIA, il-*half-life* tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilita' għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'sJIA kienet ta' 95%.

Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.87 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.14 L li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-koncentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bhala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/siegha f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara għoti taht il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA hija sa 14-il jum għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, dak QW u dak Q2W, matul intervall ta' dożaġg fi stat fiss.

pJIA

Użu taht il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimgħatejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 9. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'pJIA

Parametru PK ta' RoActemra	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W taht it-30 kg
C _{max} (μ g/mL)	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1
C _{min} (μ g/mL)	11.8 \pm 7.08	18.4 \pm 12.9
C _{avg} (μ g/mL)	21.7 \pm 10.4	45.5 \pm 19.8
C _{max} ta' akkumulazzjoni	1.72	1.32
C _{min} ta' akkumulazzjoni	3.58	2.08
C _{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni *	2.04	1.46

* τ = ġimgħatejn jew 3 ġimgħat għaż-żewġ korsijiet SC, rispettivament

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sa Ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sa Ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg SC, dak Q2W u dak Q3W.

Assorbiment

Wara dożaġġ SC f'pazjenti b'pJIA, il-*half-life* tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'pJIA kienet ta' 96%.

Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.97 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.03 L, li rriżulta f'volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.0 L.

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għall-pazjenti b'pJIA wriet impatt relatat mad-daqs tal-ġisem fuq it-tneħħija lineari u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 9).

Wara għoti taht il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' RoActemra f'pazjenti b'pJIA hija sa 10 ijiem għall-pazjenti ta' < 30 kg (162 mg SC Q3W) u sa 7 ijiem għall-pazjenti ta' ≥ 30 kg (162 mg SC Q2W) matul intervall ta' dożaġġ fi stat fiss. Wara għoti fil-vini, tocilizumab jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti fuq il-koncentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 6.25 mL/siegħa. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-koncentrazzjoni għandha rwol importanti f'koncentrazzjonijiet baxxi ta' tocilizumab. Ladarba l-mogħdija tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'koncentrazzjonijiet oghla ta' tocilizumab, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar minn tneħħija lineari.

GCA

Użu taht il-ġilda

Il-PK ta' RoActemra f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' *data* kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg taht il-ġilda kull ġimgħa jew 162 mg taht il-ġilda kull ġimgħatejn. Il-mudell li ġie żviluppat kellu l-istess struttura bħall-mudell tal-PK tal-popolazzjoni żviluppat qabel ibbażat fuq *data* minn pazjenti b'RA (ara Tabella 10).

Tabella 10. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ taht il-ġilda f'GCA

Parametru PK ta' Tocilizumab	Taht il-ġilda	
	162 mg kull ġimagħtejn	162 mg kull ġimgha
C _{max} (µg/mL)	19.3 \pm 12.8	73 \pm 30.4
C _{min} (µg/mL)	11.1 \pm 10.3	68.1 \pm 29.5
C _{mean} (µg/mL)	16.2 \pm 11.8	71.3 \pm 30.1
C _{max} ta' Akkumulazzjoni	2.18	8.88
C _{min} ta' Akkumulazzjoni	5.61	9.59
C _{mean} jew AUC _τ * ta' Akkumulazzjoni	2.81	10.91

*τ = ġimagħtejn jew ġimgha għaż-żewġ korsijiet SC

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

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-koncentrazzjoni l-aktar baxxa ta' RoActemra fi stat fiss hija 50% oghla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-koncentrazzjonijiet medji f'sett ta' data kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumiex akkumpanjati minn differenzi notevoli fil-parametri ta' PD u għalhekk ir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

F'pazjenti b'GCA, kien osservat esponiment oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. Għall-kors tad-dożaġġ ta' 162 mg kull ġimgha, is-Cavq fl-istat fiss kien 51% oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Għall-kors ta' 162 mg kull ġimagħtejn, is-Cavq fl-istat fiss kien 129% oghla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Hemm data limitata għal pazjenti li jiżnu iktar minn 100 kg (n=7).

Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'GCA, it-t_{1/2} tal-assorbiment kienet ta' madwar 4 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 0.8. Il-valuri medjana ta' T_{max} kienu ta' 3 ijiem wara doża ta' kull ġimgha ta' RoActemra u 4.5 ijiem wara doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn.

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' RoActemra kienet dipendenti mill-koncentrazzjoni u hija t-total tat-tneħħija lineari u t-tneħħija mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bhala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 6.7 mL/siegħa f'pazjenti b'GCA,

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi: Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-istudji dwar RA u GCA fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kellhom funzjoni tal-kliwi normali jew indeboliment tal-kliwi

ħafif. Indeboliment tal-kliewi ħafif (stima tat-tneħħija tal-kreatinina bbażata fuq il-formula Cockcroft-Gault) ma kellux effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra.

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

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

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

Età, sess u razza: Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f'pazjenti b'RA u GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijġni etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' RoActemra.

Ir-riżultati tal-analiżi PK tal-popolazzjoni għal pazjenti b'sJIA u pJIA kkonfermaw li d-daqs tal-ġisem huwa l-uniku kovarjabbli li għandu impatt apprezzabbli fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra inklużi l-eliminazzjoni u l-assorbiment u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabelli 8 u 9).

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

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

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

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taħt trattament b'RoActemra. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq dawk b'attività endokrinarja fi studju ta' tossiċità kronika f'xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden mingħajr IL-6. Kien osservat li RoActemra mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effett detrimentali, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata żieda zġħira ta' abort spontanju/mewt tal-embriju-fetu b'esponiment sistemiku għoli (> 100 x l-esponiment fil-bniedem) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidherx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew għall-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba fil-konfront ta' RoActemra ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossiċità fi ġrieden minorenni. B'mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment fit-tkabbir skelettriku, fil-funzjoni immuni u fil-maturazzjoni sesswali.

Il-profil ta' sigurtà mhux klinika ta' RoActemra fix-xadini tat-tip cynomolgus ma jissuġġerixx differenza bejn ir-rota ta' għoti fil-vini u dik taħt il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Histidine
L-Histidine monohydrochloride monohydrate
L-Arginine/L-Arginine hydrochloride
L-Methionine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C–8°C). Tagħmlux fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

0.9 mL ta' soluzzjoni f' siringa mimlija għal lest (hġieg tip I) b'labra moħbija. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra riġidu (sigill ta' elastomer b'kisja ta' polypropylene) u b'tapp tal-plaġer (lasktu butyl b'kisja ta' fluororesin).

Daqsijiet tal-pakkett ta' 4 siringi mimlija għal-lest **u pakketti multipli li fihom 12 (3 pakketti ta' 4)-il siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.**

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

RoActemra huwa pprovdut f' siringa mimlija għal-lest għall-użu ta' darba armata f' apparat b'labra sikura. Wara li s-siringa mimlija għal-lest titneħħa mill-friġġ is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18°C sa 28°C) billi tistenna 25 sa 30 minuta qabel tinjetta RoActemra. Is-siringa m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 5 minuti, biex tipprevjeni li l-mediċina tinxef u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f' kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li ddaħħal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f' kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Tużax jekk il-mediċina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur iehor minbarra bla kulur sa kemmxejn fl-isfar, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

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

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2009
Data tal-aħhar tiġdid: 25 ta' Settembru 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg ta' RoActemra (tocilizumab) f' 0.9 mL.

RoActemra huwa antikorp monoklonali anti-uman, rikombinanti u umanizzat tas-sottoklassi ta' immunoglobulini G1 (IgG1 - *immunoglobulin G1*) immirat kontra r-riċetturi ta' interleukin 6 li jinhall u li jeħel mal-membrana.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Soluzzjoni bla kulur sa kemmxejn fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Il-formulazzjoni ta' tocilizumab SC tinghata permezz ta' pinna mimlija għal-lest li tintuża darba. It-trattament għandu jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA u/jew GCA.

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

L-ewwel injezzjoni għandha titwettaq taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat. Pazjent jew ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jistgħu jinjettaw RoActemra biss jekk it-tabib jiddetermina li dan ikun xieraq u l-pazjent jew il-ġenitur/persuna li tiegħu hsieb lill-pazjent jaqblu li jsir segwitu mediku kif meħtieġ u jkunu ġew imħarrġa fit-teknika ta' injezzjoni xierqa.

Pazjenti li jibdlu minn terapija b'tocilizumab IV għal għoti SC għandhom jaqblu l-ewwel doża SC fil-hin tad-doża IV skedata li jkun imiss taħt is-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalifikat.

Il-pazjenti kollha ttrattati b'RoActemra għandhom jinghataw Kartuna ta' Twissija għall-Pazjenti.

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

Požoloġija

RA

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

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

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

GCA

Il-pożoloġija rakkomandata hija 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa flimkien ma' kors ta' glukokortikoidi li jitnaqqas bil-mod għax-xejn. RoActemra jista' jintuża waħdu wara li jitwaqqfu l-glukokortikoidi. Monoterapija ta' RoActemra m'għandhiex tintuża għat-trattament ta' rikaduti akuti (ara 4.4).

Abbażi tan-natura kronika ta' GCA, trattament lil hinn minn 52 ġimgħa għandu jiġi ggwidat mill-attività tal-marda, id-diskrezzjoni tat-tabib, u l-għażla tal-pazjent.

RA u GCA

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

Valur tal-Laboratorju	Azzjoni
> 1 sa 3 x l-Ogħla Limitu tan-Normali (ULN - <i>Upper Limit of Normal</i>)	Jekk xieraq biddel id-doża ta' DMARDs (RA) jew sustanzi immunomodulatorji (GCA) li qed jingħataw fl-istess waqt. Għal żidiet persistenti f'din il-firxa, naqqas il-frekwenza tad-doża ta' RoActemra għall-injezzjoni darba kull ġimagħtejn jew waqqaf RoActemra sakemm alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) jergħu lura għan-normal. Ibda mill-ġdid b'injezzjoni kull ġimgħa jew kull ġimagħtejn, kif klinikament xieraq
> 3 sa 5 x ULN	Waqqaf l-għoti ta' RoActemra sakemm < 3 x ULN u segwi r-rakkomandazzjonijiet imniżżla fuq għal > 1 sa 3 x ULN. Għal żidiet persistenti ta' > 3 x ULN, (ikkonfermati minn ittestjar ripetut, ara sezzjoni 4.4), waqqaf RoActemra.
> 5 x ULN	Waqqaf RoActemra.

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

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

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

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

RA u GCA

Doża maqbuża

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani:

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

Indeboliment tal-kliwi:

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

Indeboliment tal-fwied:

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

Pazjenti pedjatriċi:

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-formulazzjoni għall-għoti taht il-ġilda ta' RoActemra fit-tfal mit-twelid sa inqas minn sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Bidla fid-doża għandha tkun ibbażata biss fuq bidla konsistenti fil-piż tal-ġisem tal-pazjent maż-żmien.

RoActemra jista' jintuża wahdu jew flimkien ma' MTX.

Pazjenti b'sJIA

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

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

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

Pazjenti b'pJIA:

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

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

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

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

- Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied

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

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

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

- Ghadd ta' plejtlits baxx

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

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

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

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

Doża maqbuża

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

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

RoActemra huwa għall-użu taht il-ġilda.

Wara taħriġ xieraq fit-teknika ta' injezzjoni, il-pazjenti jistgħu jinjettaw lilhom infushom b'RoActemra jekk it-tabib tagħhom jiddetermina li dan huwa xieraq. Il-kontenut kollu (0.9 mL) tal-pinna mimlija għal-lest għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda. Is-siti tal-injezzjoni rakkomandati (addome, koxxa u l-parti ta' fuq tad-driegħ), għandhom jinbidlu u l-injezzjonijiet m'għandhom qatt jingħataw f'għazziet, ċikatriċi, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, imbenġla, ħamra, iebsa, jew mhux intatta.

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

Istruzzjonijiet komprensivi għall-għoti ta' RoActemra f'pinna mimlija għal-lest huma mogħtija fil-fuljett ta' tagħrif, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Infezzjonijiet attivi, severi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

RoActemra formulazzjoni għal taht il-ġilda mhux maħsub biex jingħata fil-vini.

Tracċabilità

Sabiex titjeb it-tracċabilità ta' prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott li jkun ingħata għandhom jiġu rreġistrati b'mod ċar.

Infezzjonijiet

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

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

Tuberkulosi

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

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

Riattivazzjoni virali

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

Komplikazzjonijiet ta' divertikulite

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluż anafilassi ġew irrappurtati b'rabta ma' RoActemra (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu aktar severi, u għandu mnejn ikunu fatali f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva waqt trattament preċedenti b'RoActemra, anki jekk ikunu rċevew medikazzjoni minn qabel bi sterojdi u antistamini. Jekk isseħħ reazzjoni anafilattika jew reazzjoni serja oħra ta' sensittività eċċessiva, l-għoti ta' RoActemra għandu jitwaqqaf minnufih, għandha tinbeda terapija xierqa u RoActemra għandu jitwaqqaf għal kollox.

Mard attiv tal-fwied u indeboliment tal-fwied

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

Tossiċità fil-fwied

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

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

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'RoActemra f'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' > 1.5x ULN. F'pazjenti b'ALT jew AST fil-linja bażi ta' > 5x ULN, it-trattament mhux rakkomandat.

F'pazjenti b'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem.

Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' RoActemra, ibbażati fuq il-livelli ta' *tansaminases* ara sezzjoni 4.2. Għal židiet ta' ALT jew AST ta' > 3–5 x ULN, it-trattament b'RoActemra għandu jitwaqqaf.

Anormalitajiet ematoloġiċi

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

F'pazjenti li qabel ma kinux ittrattati b'RoActemra, mhux rakkomandat bidu ta' trattament f'pazjenti b'ANC inqas minn $2 \times 10^9/L$. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat il-bidu ta' trattament b'RoActemra f'pazjenti b'għadd baxx ta' plejtlits (i.e. għadd ta' plejtlits taħt $100 \times 10^3/\mu L$). F'pazjenti li jżviluppaw ANC ta' $< 0.5 \times 10^9/L$ jew għadd ta' plejtlits ta' $< 50 \times 10^3/\mu L$, it-tkomplija tat-trattament mhijiex rakkomandata.

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

F'pazjenti b'RA u GCA, in-newtrofili u l-plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati 4 sa 8 ġimgħat wara li tinbeda t-terapija u minn hemm 'il quddiem skont il-prattika klinika standard. Għall-modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża bbażati fuq ANC u l-għadd tal-plejtlits, ara sezzjoni 4.2.

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

Parametri tal-lipidi

F'pazjenti ttrattati b'RoActemra kienu osservati židiet fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, lipoproteina ta' densità baxxa (LDL - *low-density lipoprotein*), lipoproteina ta' densità għolja (HDL - *high-density lipoprotein*) u trigliċeridi (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ma kien hemm l-ebda žieda fl-indiċi ateroġeniċi, u židiet fil-kolesterol totali irrispondew għal trattament b'sustanzi li jbaxxu l-lipidi.

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

Disturbi newroloġiċi

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

Tumuri malinni

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

Tilqim

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

Riskju kardjovaskulari

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

Tahlita ma' antagonisti ta' TNF

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

GCA

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

sJIA

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

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

Tqala

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

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

Treddiġh

Mhux magħruf jekk RoActemra jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tneħħija ta' RoActemra fil-ħalib ma ġietx studjata fl-animali. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitkompliex/jitwaqqafx it-treddiġh jew jekk titkompliex/titwaqqafx it-terapija b'RoActemra wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija b'RoActemra għall-omm.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ġej minn 4510 pazjenti esposti għal RoActemra fi provi kliniċi; il-maġġoranza ta' dawn il-pazjenti kienu qed jieħdu sehem fi studji dwar RA (n=4009), filwaqt li l-esperjenza li jifdal ġejja minn studji dwar GCA (n=149), pJIA (n=240) u sJIA (n=112). Il-profil tas-sigurtà ta' RoActemra tul dawn l-indikazzjonijiet jibqa' simili u mhux differenzjat.

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

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

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1. Lista ta' ADRs li jseħhu f'pazjenti ttrattati b'RoActemra.

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq	Ċellulite, Pulmonite, Herpes simplex tal-halq, Herpes zoster	Divertikulite	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Newtrogenija, Ipo-fibrinogenimja		
Disturbi fis-sistema immuni				Anafilassi (fatali) ^{1, 2, 3}
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ipotirojdiżmu	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolimja *		Ipertrigliceridemija	
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras, Sturdament		
Disturbi fl-ghajnejn		Konguntivite		
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja		
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali		Sogħla, Qtugh ta' nifs		
Disturbi gastro-intestinali		Ugħigh addominali, Ulċeri fil-halq, Gastrite	Stomatite, Ulċera fl-istonku	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Isara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Epatite, Suffejra, Rari hafna: Insufficjenza tal-fwied
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda		Raxx, Hakk, Urtikarja		Sindrome ta' Stevens-Johnson ³
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Nefrolitjasi	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni	Edima periferali, Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva		

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Kategorija ta' frekwenza bit-terminu ppreferut			
	Komuni Hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari
Investigazzjonijiet		Żieda ta' transaminases epatiċi, Żieda fil-piż, Żieda fil-bilirubina totali*		

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

¹ Ara sezzjoni 4.3

² Ara sezzjoni 4.4

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

Użu għal taht il-ġilda

RA

Is-sigurtà ta' RoActemra taht il-ġilda f'RA tinkludi studju *double-blind*, ikkontrollat, b'aktar minn ċentru wiehed, SC-I. SC-I kien studju ta' nuqqas ta' inferjorità li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà ta' RoActemra 162 mg mogħti kull ġimgħa kontra 8 mg/kg fil-vini f' 1262 pazjent b'RA. Il-pazjenti kollha rċewew DMARD(s) mhux bijoloġiċi fl-isfond. Is-sigurtà u l-immunoġenicità osservati għal RoActemra mogħti taht il-ġilda kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' RoActemra fil-vini u ma kinux osservati reazzjonijiet avversi tal-medicina godda jew mhux mistennija (ara Tabella 1). Kienet osservata frekwenza oghla ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fil-gruppi ta' għoti taht il-ġilda meta mqabbla ma' injezzjonijiet ta' placebo taht il-ġilda fil-gruppi ta' għoti fil-vini.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Waqt il-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur, f' SC-I, il-frekwenza ta' reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienet ta' 10.1% (64/631) u 2.4% (15/631) għall-injezzjonijiet ta' kull ġimgħa ta' RoActemra taht il-ġilda u placebo taht il-ġilda (grupp ta' għoti fil-vina), rispettivament. Dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (inkluż eritema, ħakk, uġiġħ u ematoma) kienu ta' severità ħafifa sa moderata. Il-maġġoranza għaddew mingħajr l-ebda trattament u ħadd ma kellu bżonn iwaqqaf il-medicina.

Immunoġenicità

F' SC-I, total ta' 625 pazjent ittrattati b'RoActemra 162 mg kull ġimgħa kienu ttestjati għall-antikorpi kontra RoActemra fil-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur. Ħames pazjenti (0.8%) żviluppaw antikorpi pożittivi kontra RoActemra; minn dawn, kollha żviluppaw antikorpi newtralizzanti kontra RoActemra. Pazjent wiehed ittestja pożittiv għall-isotip IgE (0.2%).

F' SC-II, kienu ttestjati total ta' 434 pazjent ittrattati b'RoActemra 162 mg kull ġimgħa għall-antikorpi kontra RoActemra fil-perjodu kkontrollat ta' 6 xhur. Seba' pazjenti (1.6%) żviluppaw antikorpi pożittivi kontra RoActemra; minn dawn, sitta (1.4%) żviluppaw antikorpi newtralizzanti kontra RoActemra. Erba' pazjenti ittestjaw pożittivi għall-isotip IgE (0.9%).

Ma kienet osservata l-ebda korrelazzjoni ta' żvilupp tal-antikorpi mar-rispons kliniku jew mal-avvenimenti avversi.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

Waqt il-monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ seħħ f' 2.9% tal-pazjenti fuq id-doża taht il-ġilda ta' kull ġimgħa.

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

Plejlits

Waqg monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, l-ebda wiehed mill-pazjenti fuq id-doża SC ta' kull ġimgħa ma kellu tnaqqis fl-ġhadd tal-plejlits għal $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{L}$.

Żieda fit-transaminase tal-fwied

Waqg monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 6 xhur ta' RoActemra, SC-I, żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times \text{ULN}$ seħħet f'6.5% u f'1.4% tal-pazjenti, rispettivament fuq doża taħt il-ġilda ta' kull ġimgħa.

Parametri tal-lipidi

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

Użu għal Taħt il-Ġilda

sJIA

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

Infezzjonijiet

Ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'RoActemra SC kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'sJIA ttrattati b'RoActemra IV.

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

Fl-Istudju SC (WA28118), total ta' 41.2% (21/51) tal-pazjenti b'sJIA kellhom ISRs għal RoActemra SC. L-aktar ISRs komuni kienu eritema, ħakk, uġiġħ, u nefha fis-sit tal-injezzjoni. Il-maġġoranza tal-ISRs irrappurtati kienu avvenimenti ta' Grad 1 u l-ISRs kollha rrappurtati ma kinux serji u l-ebda minnhom ma kienet teħtieġ li l-pazjent jiġi rtirat mit-ttrattament jew interruzzjoni tad-doża.

Immunogeniċità

Fl-Istudju SC (WA28118), 46 mill-51 (90.2%) pazjent ittestjati għal antikorpi kontra tocilizumab fil-linja bażi kellhom mill-inqas riżultat wiehed tal-assaġġ tal-ittejtjar wara l-linja bażi. L-ebda pazjent ma żviluppa antikorpi pożittivi kontra tocilizumab wara l-linja bażi.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

Fl-Istudju SC *open-label* ta' 52 ġimgħa (WA28118), seħħ tnaqqis fl-ġhadd ta' newtrofili għal taħt $1 \times 10^9 / \text{L}$ fi 23.5% tal-pazjenti ttrattati b'RoActemra SC. Tnaqqis fl-ġhadd ta' plejlits għal taħt $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ seħħ fi 2% tal-pazjenti ttrattati b'RoActemra SC. Żieda fl-ALT jew l-AST għal $\geq 3 \times \text{ULN}$ seħħet f'9.8% u 4.0% tal-pazjenti ttrattati b'RoActemra SC, rispettivament.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju SC *open-label* ta' 52 ġimgħa (WA28118), 23.4% u 35.4% tal-pazjenti kellhom żieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal $\geq 130 \text{ mg/dL}$ u fil-valur tal-kolesterol totali għal $\geq 200 \text{ mg/dL}$ fi kwalunkwe ħin waqt it-ttrattament tal-istudju, rispettivament.

Użu għal taħt il-ġilda

pJIA

Il-profil tas-sigurtà ta' RoActemra mogħti taħt il-ġilda kien evalwat ukoll fi 52 pazjent pedjatriku b'pJIA. L-esponiment totali tal-pazjent għal RoActemra fil-popolazzjoni b'pJIA b'kull esponiment kien ta' 184.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab IV u ta' 50.4 snin ta' pazjent għal tocilizumab SC. B'mod ġenerali, il-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti b'pJIA kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' RoActemra bl-eċċezzjoni ta' ISRs (ara Tabella 1). Frekwenza oġhla ta' pazjenti b'pJIA kellhom ISRs wara injezzjonijiet ta' RoActemra SC meta mqabbla ma' adulti b'RA.

Infezzjonijiet

Fl-istudju dwar RoActemra SC, ir-rata ta' infezzjoni f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'RoActemra SC kienet komparabbli ma' dik f'pazjenti b'pJIA ttrattati b'RoActemra IV.

Reazzjonijiet fis-Sit tal-Injezzjoni

Total ta' 28.8% (15/52) tal-pazjenti b'pJIA kellhom ISRs għal RoActemra SC. Dawn l-ISRs sehhew f'44% tal-pazjenti b'piż ta' ≥ 30 kg meta mqabbla ma' 14.8% tal-pazjenti taħt it-30 kg. L-aktar ISRs komuni kienu eritema fis-sit tal-injezzjoni, nefha, ematoma, ugigh u ħakk. L-ISRs kollha rrapportati kienu avvenimenti mhux serji ta' Grad 1, u l-ebda ISR ma kienet teħtieg li l-pazjent jiġi rtirat mit-trattament jew interruzzjoni tad-doża.

Immunogeniċità

Fl-Istudju SC, 5.8% [3/52] żviluppaw antikorpi pożittivi newtralizzanti kontra tocilizumab mingħajr ma żviluppaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva serja jew klinikament sinifikanti. Minn dawn it-3 pazjenti, wiehed sussegwentement irtira mill-istudju. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni bejn l-iżvilupp tal-antikorpi u r-rispons kliniku jew l-avvenimenti avversi.

Anormalitajiet tal-Laboratorju

Waqt monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-popolazzjoni ta' kull esponiment għal RoActemra, sehh tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili taħt $1 \times 10^9/L$ fi 15.4% tal-pazjenti ttrattati b'RoActemra SC. Żieda fl-ALT jew l-AST ta' $\geq 3 \times ULN$ sehhet f'9.6% u fi 3.8% tal-pazjenti ttrattati b'RoActemra SC, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'RoActemra SC ma kellu tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits għal $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri tal-lipidi

Fl-Istudju SC, 14.3% u 12.8% tal-pazjenti kellhom zieda wara l-linja bażi fil-valur tal-kolesterol LDL tagħhom għal ≥ 130 mg/dL u fil-valur tal-kolesterol totali għal ≥ 200 mg/dL fi kwalunkwe hin waqt it-trattament tal-istudju, rispettivament.

Użu għal Taħt il-Ġilda

GCA

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

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Fil-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimgha, total ta' 6% (6/100) tal-pazjenti rrapportaw reazzjoni avversa li ssehhet fis-sit tal-injezzjoni taħt il-ġilda. Ma kienet irrappurtata l-ebda reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni bħala avveniment avvers serju jew li jeħtieg twaqqif tat-trattament.

Immunogeniċità

Fil-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull ġimgha, pazjent wiehed (1.1%, 1/95) żviluppa antikorpi pożittivi li jinnewtralizzaw kontra RoActemra, għalkemm mhux tal-isotip IgE. Dan il-pazjent ma żviluppax reazzjoni ta' sensittività eċċessiva jew reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni.

Anormalitajiet ematoloġiċi:

Newtrofili

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' RoActemra, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili taht $1 \times 10^9/L$ sehh f'4% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-gilda kull gimgha. Dan ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn.

Plejlits

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' RoActemra, pazjent wiehed (1%, 1/100) fil-grupp ta' RoActemra taht il-gilda kull gimgha kellu okkorrenza wahda temporanja ta' tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits ghal $<100 \times 10^3/\mu L$ minghajr avvenimenti ta' fsada assoċjati. Tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits ghal inqas minn $100 \times 10^3/\mu L$ ma kien osservat fl-ebda wiehed mill-gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn.

Židiet ta' transaminase tal-fwied

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' RoActemra, žieda fl-ALT ta' $\geq 3 \times ULN$ sehhet fi 3% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-gilda kull gimgha meta mqabbel ma' 2% fil-grupp ta' placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn u l-ebda pazjent fil-grupp ta' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn. Žieda fl-AST ta' $> 3 ULN$ sehhet f'1% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra taht il-gilda kull gimgha, meta mqabbla mal-ebda pazjent fiz-żewġ gruppi ta' placebo flimkien ma' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn.

Parametri tal-lipidi

Matul monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju fil-prova klinika kkontrollata ta' 12-il xahar ta' RoActemra, 34% tal-pazjenti kellhom židiet sostnuti fil-kolesterol totali ta' $> 6.2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), bi 15% li kellhom žieda sostnuta f'LDL ghal $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) fil-grupp ta' RoActemra taht il-gilda kull gimgha.

Użu fil-vini

RA

Is-sigurtà ta' RoActemra kienet studjata f'4 studji bil-placebo bhala kontroll (studji II, III, IV u V), studju wiehed b'MTX bhala kontroll (studju I) u l-perjodi ta' estensjoni taghhom (ara sezzjoni 5.1).

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

Il-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul tinkludi l-pazjenti kollha li rċevew tal-inqas doża wahda ta' RoActemra fil-perjodu *double-blind* u kkontrollat jew fil-faži *open label* ta' estensjoni fl-istudji. Minn 4009 pazjenti f'din il-popolazzjoni, 3577 irċevew trattament ghal mill-inqas 6 xhur, 3296 ghal mill-inqas sena, 2806 irċevew trattament ghal mill-inqas sentejn u 1222 ghal 3 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

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

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

kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' RoActemra u 1.5 avvenimenti għal kull 100 sena ta' esponiment ta' pazjent fil-grupp ta' MTX.

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

Marda tal-interstizju tal-pulmun

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

Perforazzjoni gastro-intestinali

Waq t-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur, ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.26 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent b'terapija ta' RoActemra. Fil-popolazzjoni ta' esponiment fit-tul ir-rata globali ta' perforazzjoni gastro-intestinali kienet ta' 0.28 avveniment għal kull 100 sena ta' pazjent. Rapporti ta' perforazzjoni gastro-intestinali dwar RoActemra kienu rrappurtati primarjament bħala komplikazzjonijiet ta' divertikulite inkluż peritonite ġeneralizzata bil-materja, perforazzjoni gastro-intestinali tal-parti t'isfel, fistla u axcess.

Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur avvenimenti avversi assoċjati mal-infużjoni (avvenimenti magħżula li jseħħu waqt l-infużjoni jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni) kienu rrappurtati minn 6.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARD u f'5.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' placebo flimkien ma' DMARD. Avvenimenti rrappurtati waqt l-infużjoni fil-biċċa l-kbira kienu episodji ta' pressjoni għolja; avvenimenti rrappurtati fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni kienu uġiġh ta' ras u reazzjonijiet tal-ġilda (raxx, urtikarja). Dawn l-avvenimenti ma llimitawx it-trattament.

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

Immunogeniċità

Fil-provi kliniċi kkontrollati ta' sitt xhur total ta' 2,876 pazjent kienu ittestjati għall-antikorpi kontra RoActemra. Minn 46 pazjent (1.6%) li żviluppaw antikorpi kontra RoActemra, 6 kellhom reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li kienet medikament sinifikanti, u minn dawn 5 waqqfu it-trattament b'mod permanenti. Tletin pazjent (1.1%) żviluppaw antikorpi li jinnewtralizzaw.

Anormalitajiet ematologiċi:

Newtrofili

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

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

Plejlits

Fil-provi kkontrollati ta' 6 xhur tnaqqis fl-ghadd ta' plejlits taħt $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ seħħ f' 1.7% tal-pazjenti fuq RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARDs meta mqabbel ma' < 1% fuq placebo flimkien ma' DMARDs. Dan it-tnaqqis seħħ mingħajr avvenimenti ta' fsada assoċjati.

Waqt il-perjodu *double-blind* ikkontrollat u b'esponiment fit-tul, it-tendenza u l-inċidenza ta' tnaqqis fl-ghadd tal-plejlits baqgħu konsistenti ma' dak li kien osservat fil-provi kliniċi kkontrollati ta' 6 xhur.

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

Židiet fil-livell ta' transaminase tal-fwied

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

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

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

Parametri tal-lipidi

Waqt il-provi kkontrollati ta' 6 xhur kienu rrapportati b' mod komuni židiet fil-parametri tal-lipidi bħal kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL, u/jew kolesterol HDL. B' monitoraġġ ta' rutina tal-laboratorju kien osservat li madwar 24% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu RoActemra fil-provi kliniċi kellhom židiet sostenuti fil-kolesterol totali ta' ≥ 6.2 mmol/L, bi 15% li kellhom żieda sostenuta f' LDL għal ≥ 4.1 mmol/L. Židiet fil-parametri tal-lipidi rrispondew għal trattament b' sustanzi li jnaqqsu l-lipidi.

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

Tumuri malinni

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

Reazzjonijiet tal-gilda

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

Ma kinux osservati reazzjonijiet avversi serji f'voluntiera f'saħħithom li rċevew doża waħda sa 28 mg/kg, għalkemm kienet osservata newtropsenja li tillimita d-doża.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Fl-istudju kliniku dwar GCA WA28119, kien osservat tnaqqis rapidu simili f'CRP u ESR flimkien ma' żidiet żgħar fil-koncentrazzjoni medja ta' emoglobina korpuskulari. F'individwi f'saħħithom li ngħataw RoActemra f'doži minn 2 sa 28 mg/kg fil-vini u 81 sa 162 mg taħt il-ġilda, l-għadd assolut ta' newtrofilu naqas għall-inqas livell jumejn sa ħamest ijiem wara l-għoti. Wara dan, in-newtrofilu rkupraw lejn il-linja bażi b'mod dipendenti mid-doża. Pazjenti b'RA u GCA wrew tnaqqis simili (għall-individwi f'saħħithom) fl-għadd assolut ta' newtrofilu wara l-għoti ta' RoActemra (ara sezzjoni 4.8).

Użu għal taħt il-ġilda

RA

Effikaċja klinika

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

Bidla minn 8 mg/kg fil-vini darba kull 4 ġimgħat għal 162 mg taħt il-ġilda darba kull ġimgħa, se tbidel l-esponiment fil-pazjent. Il-firxa tvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (tizdied f'pazjenti b'piż tal-ġisem baxx u tonqos f'pazjenti b'piż tal-ġisem għoli) iżda r-riżultat kliniku huwa konsistenti ma' dak osservat f'pazjenti ttrattati fil-vini.

Rispons kliniku

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = Skont il-Popolazzjoni tal-Protokoll

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

Rispons radjografiku

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

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

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

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

Fl-Istudju SC-I, it-tnaqqis medju f'HAQ-DI mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 0.6 kemm fil-grupp ta' għoti taħt il-ġilda kif ukoll fil-grupp ta' għoti fil-vini. Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu titjib klinikament rilevanti f'HAQ-DI f'gimgha 24 (bidla mil-linja bażi ta' ≥ 0.3 unità) kien ukoll komparabbli fil-gruppi ta' għoti taħt il-ġilda (65.2%) kontra għoti fil-vini (67.4%), b'differenza miżgħuna fi proporzjonijiet ta' -2.3% (CI ta' 95% - 8.1, 3.4). Għal SF-36, il-bidla medja mil-linja bażi f'gimgha 24 fil-puntegġ tal-komponent mentali kienet ta' 6.22 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u ta' 6.54 għall-grupp ta' għoti fil-vini, u għall-puntegġ tal-komponent fiżiku kienet ukoll simili b'9.49 għall-grupp ta' għoti taħt il-ġilda u 9.65 għall-grupp ta' għoti fil-vini.

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

Użu għal Taħt il-Ġilda

sJIA

Effikaċja Klinika

Studju ta' 52 ġimgha, *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar il-PK/PD u s-sigurtà (WA28118) twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża SC xierqa ta' RoActemra li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' dawk tal-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċevew RoActemra ddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n=26) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull ġimgha (QW - *every week*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n=25) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull 10 ijiem (Q10D - *every 10 days*; n=8) jew kull ġimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*; n=17) għal 52 ġimgha. Minn dawn il-51 pazjent, 26 (51%) qatt ma kienu ħadu RoActemra qabel u 25 (49%) kienu qed jirċievu RoActemra IV u qalbu għal RoActemra SC fil-linja bażi.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li RoActemra SC tejjeb il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja inkluż il-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71, għall-pazjenti li qatt ma ħadu TCZ qabel u żamm il-parametri esploratorji kollha tal-effikaċja għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'RoActemra IV għal dak b'RoActemra SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal Taħt il-Ġilda

pJIA

Effikaċja Klinika

Studju ta' 52 ġimgha, *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar il-PK-PD u s-sigurtà twettaq f'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, b'età minn sena sa 17-il sena, biex tiġi ddeterminata d-doża taħt il-ġilda xierqa ta' RoActemra li kisbet profili PK/PD u tas-sigurtà komparabbli ma' dawk tal-kors IV.

Pazjenti eliġibbli rċevew tocilizumab iddożat skont il-piż tal-ġisem (BW - *body weight*), b'pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg (n = 25) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull ġimagħtejn (Q2W - *every 2 weeks*) u pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg (n = 27) iddożati b'162 mg ta' RoActemra kull 3 ġimghat (Q3W - *every 3 weeks*) għal 52 ġimgha. Minn dawn it-52 pazjent, 37 (71%) qatt ma kienu ħadu

RoActemra qabel u 15 (29%) kienu qed jirċievu RoActemra IV u qalbu għal RoActemra SC fil-linja bażi.

Il-korsijiet ta' RoActemra SC ta' 162 mg Q3W għall-pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg u ta' 162 mg Q2W għall-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg rispettivament jipprovdu esponiment PK u risponsi PD biex jappoġġjaw riżultati ta' effikaċja u sigurtà simili għal dawk miksuba bil-korsijiet approvati ta' RoActemra IV għal pJIA.

Riżultati esploratorji tal-effikaċja wrew li RoActemra SC tejjeb il-medjan tal-Puntegġ tal-Attività tal-Marda tal-Artrite fil-Minorenni (JADAS - *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*)-71 għall-pazjenti li qatt ma ħadu RoActemra qabel u żamm il-medjan ta' JADAS-71 għall-pazjenti li qalbu minn trattament b'RoActemra IV għal dak b'RoActemra SC matul il-kors kollu tal-istudju għall-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' piż tal-ġisem (inqas minn 30 kg u ≥ 30 kg).

Użu għal Taħt il-Ġilda

GCA

Effikaċja klinika

L-Istudju WA28119 kien studju dwar superjorità, każwali, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-blind*, bil-plaċebo bħala kontroll, ta' Fażi III li twettaq biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' RoActemra f'pazjenti b'GCA.

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

Żewġ dozi taħt il-ġilda ta' RoActemra (162 mg kull ġimgha u 162 mg kull ġimagħtejn) tqabblu ma' żewġ gruppi differenti ta' plaċebo bħala kontroll magħżula b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1:1:1.

Il-pazjenti kollha rċeview terapija bi glukokortikoidi (prednisone) fl-isfond. Kull wieħed mill-gruppi ttrattati b'RoActemra u wieħed mill-gruppi ttrattati bi plaċebo segwew kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 26 ġimgha, filwaqt li t-tieni grupp ittrattat bil-plaċebo segwa kors speċifikat minn qabel ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn fuq medda ta' 52 ġimgha, maħsub biex ikun aktar konformi mal-prattika standard.

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

Tabella 3. Tul tat-Terapija b'Kortikosteroidi Matul l-Iskrinjar fl-Istudju WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=51	RoActemra 162 mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=100	RoActemra 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=49
Tul (jiem)				
Medja (SD)	35.7 (11.5)	36.3 (12.5)	35.6 (13.2)	37.4 (14.4)
Medjan	42.0	41.0	41.0	42.0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

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

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

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

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

Punti Finali Sekondarji

Il-valutazzjoni tal-hin sal-ewwel irkadar ta' GCA wriet riskju ferm aktar baxx ta' rkadar għall-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull gimgha meta mqabbel mal-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn u placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn u għall-grupp ta' RoActemra taħt il-ġilda kull gimmagħtejn meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone (meta mqabbel f'livell ta' sinifikanza ta' 0.01). Doża ta' RoActemra taħt il-ġilda kull gimgha wriet ukoll tnaqqis klinikament sinifikanti fir-riskju ta' rikaduta meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone f'pazjenti li daħlu fil-prova b'GCA li tirkadi kif ukoll f'dawk b'marda b'bidu ġdid (Tabella 4).

Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi

Id-doża kumulattiva ta' prednisone f'gimgha 52 kienet sinifikament aktar baxxa fiż-żewġ gruppi b'doża ta' RoActemra meta mqabbel maż-żewġ gruppi tal-placebo (Tabella 4). F'analizi separata tal-pazjenti li rċevew *escape* prednisone biex jittrattaw rikaduta ta' GCA matul l-ewwel 52 gimgha, id-doża kumulattiva ta' prednisone varjat hafna. Id-doži medjani għall-pazjenti li rċevew *escape* prednisone fil-gruppi ta' RoActemra kull gimgha u kull gimmagħtejn kienu 3129.75 mg u 3847 mg, rispettivament. It-tnejn kienu ferm aktar baxxi minn dawk fil-gruppi ta' placebo flimkien ma' 26 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn u placebo flimkien ma' 52 gimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn, ta' 4023.5 mg u 5389.5 mg rispettivament.

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja mill-Istudju WA28119

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil- mod ghax-xejn N=50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil- mod ghax- xejn N=51	RoActemra 162mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn N=100	RoActemra 162 mg SC kull ġimaghtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod ghax-xejn N=49
Punt Finali Primarju				
****Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26)				
Persuni b' Rispons f' Ġimgha 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Differenza mhux aġġustata fil- proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)	N/A	N/A	42%* (18.00, 66.00)	39.06%* (12.46, 65.66)
Punt Finali Sekondarju Ewlieni				
Remissjoni sostnuta (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52)				
Persuni b' Rispons f' Ġimgha 52, n (%)	7 (14%)	9 (17.6%)	56 (56%)	26 (53.1%)
Differenza mhux aġġustata fil- proporzjonijiet (CI ta' 99.5%)	N/A	N/A	38.35%* (17.89, 58.81)	35.41%** (10.41, 60.41)
Punti Finali Sekondarji Ohrajn				
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.23* (0.11, 0.46)	0.28** (0.12, 0.66)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+52) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.23*** (0.09, 0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti li jirkadu; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21, 2.10)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +26) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
Żmien sal-ewwel rikaduta ta' GCA ¹ (Pazjenti b'bidu ġdid; gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo + 52) HR (CI ta' 99%)	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)

	Plaċebo + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=50	Plaċebo + 52 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=51	RoActemra 162mg SC kull ġimgha + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=100	RoActemra 162 mg SC kull ġimagħtejn + 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn N=49
<i>Doża kumulattiva ta' glukokortikoidi (mg)</i>				
<i>medjan f' Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo+26²)</i>	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
<i>medjan f' Ġimgha 52 (gruppi ta' Tocilizumab kontra Plaċebo +52²)</i>	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Punti Finali Exploratorji				
Rata ta' rkadar fis-sena, Ġimgha 52 [§]	1.74	1.30	0.41	0.67
Medja (SD)	(2.18)	(1.84)	(0.78)	(1.10)

* p < 0.0001

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

*** Valur p deskrittiv < 0.005

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

Remissjoni: nuqqas ta' rikaduta u normalizzazzjoni tas-CRP

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

¹ analiżi taż-żmien (f'jiem) bejn remissjoni klinika u l-ewwel irkadar tal-marda

² valuri p huma determinati bl-użu ta' analiżi Van Elteren għal *data* mhux parametrika

[§] analiżi statistiċi ma twettqax

N/A = Mhux applikabbli

HR = Proporzjon ta' Periklu

CI = Intervall ta' Kunfidenza

Riżultati tal-Kwalità tal-Ħajja

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

Il-Valutazzjoni Globali tal-attività tal-marda tal-Pazjent giet evalwata fuq Skala Analoga Viżwali (VAS - *Visual Analogue Scale*) ta' 0-100mm. Il-bidla medja fil-VAS globali tal-Pazjent mil-linja bażi f' ġimgha 52 kienet aktar baxxa (li turi titjib akbar) fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimgha u ta' kull ġimagħtejn ta' RoActemra [-19.0, -25.3, rispettivament] milli fiż-żewġ gruppi tal-plaċebo [plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha -3.4, plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha -7.2], għalkemm fil-grupp ta' RoActemra kull ġimagħtejn flimkien ma' 26 ġimgha ta' prednisone mnaqqas bil-mod għax-xejn biss uriet differenza statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo [plaċebo flimkien ma' 26 ġimgha ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn p=0.0059, u plaċebo flimkien ma' 52 ġimgha ta' tnaqqis bil-mod għax-xejn p=0.0081].

Il-punteġġi tal-bidla ta' FACIT-*Fatigue* mil-linja bażi sa ġimġha 52 ġew ikkalkulati għall-gruppi kollha. Il-punteġġi tal-bidla medja [SD] kienu kif ġej: RoActemra kull ġimġha flimkien ma' 26 ġimġha 5.61 [10.115], RoActemra kull ġimġagħtejn flimkien ma' 26 ġimġha 1.81 [8.836], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.26 [10.702], u placebo flimkien ma' 52 ġimġha -1.63 [6.753].

Il-bidla fil-punteġġi EQ5D mil-linja bażi sa ġimġha 52 kienet RoActemra kull ġimġha flimkien ma' 26 ġimġha 0.10 [0.198], RoActemra kull ġimġagħtejn flimkien ma' 26 ġimġha 0.05 [0.215], placebo flimkien ma' 26 ġimġha 0.07 [0.293], u placebo flimkien ma' 52 ġimġha -0.02 [0.159].

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

Użu fil-vini

RA

Effikaċja klinika

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

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

L-Istudju I ivvaluta 673 pazjent li ma kinux ittrattati b'MTX fi żmien sitt xhur qabel randomisation u li ma kinux waqqfu trattament preċedenti ta' MTX minħabba effetti tossiċi klinikament importanti jew nuqqas ta' rispons. Il-maġġoranza (67%) tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu MTX qabel. Dożi ta' 8 mg/kg ta' RoActemra nġhataw kull erba' ġimġhat bħala monoterapija. Il-grupp komparatur inġhata MTX darba kull ġimġha (dożi miżjuda minn 7.5 mg sa massimu ta' 20 mg kull ġimġha fuq perjodu ta' tmien ġimġhat).

L-Istudju II, studju ta' sentejn b'analizi ppjanata f' ġimġha 24, f' ġimġha 52 u f' ġimġha 104, ivvaluta 1196 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' RoActemra jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat bħala terapija fl-għama għal 52 ġimġha flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha). Wara ġimġha 52, il-pazjenti kollha setgħu jirċievu trattament open-label b'RoActemra 8 mg/kg. Mill-pazjenti li temmew l-istudju li oriġinarjament kienu randomised għall-placebo + MTX, 86% irċewew open-label RoActemra 8 mg/kg fit-tieni sena. Il-punt finali primarju f' ġimġha 24 kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20. F' ġimġha 52 u f' ġimġha 104 il-punti finali koprimarji kienu l-prevenzjoni ta' ħsara fil-ġogi u t-titjib fil-funzjoni fiżika.

L-Istudju III ivvaluta 623 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat għal MTX. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' RoActemra jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat, flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha).

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

L-Istudju V ivvaluta 499 pazjent li kellhom rispons kliniku mhux adegwat jew li kienu intolleranti għal terapija b'antagonisti għal TNF waħda jew aktar. It-terapija b'antagonist għal TNF ġiet imwaqqfa qabel randomisation. Dożi ta' 4 jew 8 mg/kg ta' RoActemra jew placebo nġhataw kull erba' ġimġhat flimkien ma' MTX stabbli (10 mg sa 25 mg kull ġimġha).

Rispons kliniku

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

L-effett tat-trattament kien simili fil-pazjenti indipendenti mill-istat tal-fattur reumatiku, l-età, is-sess, ir-razza, in-numru ta' trattamenti preċedenti jew l-istat tal-marda. Il-ħin biex it-trattament jibda jaħdem kien wieħed rapidu (mit-tieni ġimgħa) u l-ammont ta' rispons kompli jitjeb matul it-trattament.

Risponsi kontinwi li jibqgħu għal tul ta' żmien kienu osservati għal aktar minn 3 snin fl-Istudji open label ta' estensjoni I-V li għadhom sejrjn.

F'pazjenti ttrattati b'RoActemra 8 mg/kg, ġie nnutat titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha tar-rispons ta' ACR fosthom: għadd ta' ġogi muġuġhin u minfuħin; valutazzjoni globali tal-pazjenti u tat-tobba; punteġġi tal-indiċi ta' diżabilità; valutazzjoni tal-uġiġh u CRP meta mqabbla ma' pazjenti li rċewew placebo flimkien ma' MTX jew DMARDs ohra fl-istudji kollha.

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

F'analizi globali tal-Istudji II, III u IV, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons ta' ACR 20, 50 u 70 kien oghla b'mod sinifikanti (59% kontra 50%, 37% kontra 27%, 18% kontra 11%, rispettivament) fil-grupp ta' RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARD kontra l-grupp ta' RoActemra 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ($p < 0.03$). B'mod simili, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu DAS28 ta' remissjoni (DAS28 < 2.6) kien oghla b'mod sinifikanti (31% kontra 16% rispettivament) f'pazjenti li rċewew RoActemra 8 mg/kg flimkien ma' DMARD milli f'pazjenti li rċewew RoActemra 4 mg/kg flimkien ma' DMARD ($p < 0.0001$).

Tabella 5 Risponsi ta' ACR fi studji bil-plaċebo bħala kontroll/MTX/DMARD (% ta' pazjenti)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexate

PBO - Plaċebo

DMARD - Medicina kontra r-rewmatizmu li timmodifika l-marda (Disease modifying anti-rheumatic drug)

** - $p < 0.01$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

*** - $p < 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX/DMARD

Rispons kliniku magġuri

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

Rispons radjografiku

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

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

Tabella 6 Bidliet radjografici medji fuq medda ta' 52 ġimgha fl-Istudju II

	PBO + MTX (+ TCZ minn ġimgha 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Puntegġ Sharp-Genant Totali	1.13	0.29*
Puntegġ ta' thaffir	0.71	0.17*
Puntegġ JSN	0.42	0.12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexate

TCZ - Tocilizumab

JSN - Djuq tal-ispazju tal-ġog

* - $p \leq 0.0001$, TCZ kontra PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ kontra PBO + MTX

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

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

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

Livelli ta' emoglobina

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

Tocilizumab kontra adalimumab bħala monoterapija

L-Istudju VI (WA19924), studju *double-blind* ta' 24 ġimgha li qabbel monoterapija ta' RoActemra ma' monoterapija ta' adalimumab, ivvaluta 326 pazjent b'RA li kienu intolleranti għal MTX jew li għalihom kontinwazzjoni ta' trattament b'MTX kienet ikkunsidrata mhux xierqa (inkluż dawk li ma rrispondewx b'mod adegwat għal MTX). Pazjenti fil-grupp ta' RoActemra rċevew infużjoni fil-vini (IV - *intravenous*) ta' RoActemra (8 mg/kg) kull 4 ġimghat (q4w) u injezzjoni ta' placebo taħt il-ġilda (SC - *subcutaneous*) kull ġimagħtejn (q2w). Pazjenti fil-grupp ta' adalimumab irċevew injezzjoni SC ta' adalimumab (40 mg) q2w flimkien ma' infużjoni ta' placebo IV q4w. Kien osservat effett tat-trattament superjuri b'mod statistikament sinifikanti favur RoActemra imqabbel ma' adalimumab fil-kontroll tal-attività tal-marda mil-linja bazi sa ġimgha 24 għall-punt finali primarju ta' bidla f'DAS28 u għall-punti finali sekondarji kollha (Tabella 7).

Tabella 7: Rizultati tal-Effikaċja għall-Istudju VI (WA19924)

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

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

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

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

RA

Użu fil-vini

Il-farmakokinetika ta' RoActemra giet iddeterminata bl-użu ta' analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni minn tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA trattati b'infużjoni ta' siegħa ta' 4 jew 8 mg/kg RoActemra kull erba' ġimghat għal 24 ġimgha jew b'162 mg RoActemra mogħtija taħt il-ġilda darba kull ġimgha jew darba kull ġimagħtejn għal 24 ġimgha.

Il-parametri li ġejjin (medja imbassra \pm SD) kienu stmati għal doża ta' 8 mg/kg RoActemra mogħtija kull erba' ġimgħat: l-erja taħt il-kurva (AUC) fi stat fiss = 38000 ± 13000 h μ g/mL, l-inqas konċentrazzjoni (C_{\min}) = 15.9 ± 13.1 μ g/mL u l-ogħla konċentrazzjoni (C_{\max}) = 182 ± 50.4 μ g/mL u l-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għal AUC u C_{\max} kienu żgħar, 1.32 u 1.09, rispettivament. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni kien oghla għal C_{\min} (2.49), li kien mistenni fuq il-bażi tal-kontribuzzjoni tat-tneħħija mhux lineari f'konċentrazzjonijiet aktar baxxi. Intlaħaq stat fiss wara l-ewwel teħid għal C_{\max} u wara 8 u 20 ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , rispettivament. L-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra żdiedu ma' żjieda fil-piż tal-ġisem. Għall-piż tal-ġisem ta' ≥ 100 kg, il-medja mbassra (\pm SD) fi stat fiss tal-AUC, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienet ta' 50000 ± 16800 μ g•h/mL, 24.4 ± 17.5 μ g/mL, u 226 ± 50.3 μ g/mL, rispettivament, li huma oghla mill-valuri medji ta' espożizzjoni għall-popolazzjoni tal-pazjenti (i.e. il-piżijiet tal-ġisem kollha) irrappurtati fuq. Il-kurva tad-doża-rispons għal RoActemra tiċċattja f'espożizzjoni aktar għolja, li twassal għal żidiet aktar żgħar fl-effikaċja għal kull żjieda inkrementali fil-konċentrazzjoni ta' RoActemra b'tali mod li żidiet ta' sinifikanza klinika fl-effikaċja ma kinux murija f'pazjenti ttrattati b' > 800 mg ta' RoActemra. Għalhekk, doži ta' RoActemra ta' aktar minn 800 mg f'kull infużjoni mhux rakkomandati (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

Wara għoti fil-vini, RoActemra jgħaddi minn eliminazzjoni ta' żewġ fażijiet miċ-ċirkolazzjoni. It-tneħħija totali ta' RoActemra kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet 9.5 mL/siegha. It-tneħħija mhux lineari dipendenti fuq il-konċentrazzjoni għandha rwol importanti f'konċentrazzjonijiet baxxi ta' RoActemra. Ladarba s-sensjela ta' reazzjonijiet tat-tneħħija mhux lineari tilhaq is-saturazzjoni, f'konċentrazzjonijiet oghla ta' RoActemra, it-tneħħija tiġi ddeterminata l-aktar mit-tneħħija lineari. It- $t_{1/2}$ ta' RoActemra kienet dipendenti fuq il-konċentrazzjoni. Fi stat fiss, wara doża ta' 8 mg/kg kull 4 ġimgħat, it- $t_{1/2}$ effettiv naqas mat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet waqt intervall fid-doża minn 18-il ġurnata għal 6 ijiem.

Linearità

Il-parametri farmakokinetiċi ta' RoActemra ma nbidlux maż-żmien. Għad-doži ta' 4 u 8 mg/kg kull 4 ġimgħat kienet osservata żjieda aktar minn proporzjonali mad-doża fl-AUC u C_{\min} . C_{\max} żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Fi stat fiss, l-AUC u C_{\min} imbassra kienu 3.2 u 30 darba oghla rispettivament bi 8 mg/kg meta mqabbel ma' 4 mg/kg.

Użu taħt il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra kienet determinata bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' tagħrif miġbur minn 3552 pazjent b'RA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa, 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn, u 4 jew 8 mg/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 24 ġimgħa.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' RoActemra ma nbidlux maż-żmien. Għad-doża ta' 162 mg kull ġimgħa, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC ta' ġimgħa 1 fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienu ta' 7970 ± 3432 μ g•h/mL, 43.0 ± 19.8 μ g/mL, u 49.8 ± 21.0 μ g/mL, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} , u C_{\max} kienu ta' 6.32, 6.30, u 5.27, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għal AUC, C_{\min} , u C_{\max} .

Għad-doża ta' 162 mg kull ġimagħtejn, il-medja mbassra (\pm SD) tal-AUC ta' ġimgħa 2 fi stat fiss, C_{\min} u C_{\max} ta' RoActemra kienu ta' 3430 ± 2660 μ g•h/mL, 5.7 ± 6.8 μ g/mL, u 13.2 ± 8.8 μ g/mL, rispettivament. Il-proporzjonijiet ta' akkumulazzjoni għall-AUC, C_{\min} , u C_{\max} kienu ta' 2.67, 6.02, u 2.12, rispettivament. L-istat fiss intlaħaq wara 12-il ġimgħa għall-AUC u C_{\min} , u wara 10 ġimgħat għal C_{\max} .

Assorbiment

Wara dożaġg taht il-ġilda f'pazjenti b'RA, t_{max} , il-ħin sal-koncentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' RoActemra kien ta' 2.8 ijiem. Il-bijodisponibilita' għall-formulazzjoni SC kienet ta' 79%.

Eliminazzjoni

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

sJIA

Użu għal Taht il-Ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 140 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimgħa (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 162 mg SC kull 10 ijiem jew kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Hemm *data* limitata disponibbli rigward l-esponimenti wara ġhoti taht il-ġilda ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA b'eta' ta' inqas minn sentejn b'piz tal-ġisem ta' inqas minn 10 kg.

Pazjenti b'sJIA jrid ikollhom piz tal-ġisem ta' mill-inqas 10 kg meta jirċievu RoActemra taht il-ġilda (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 8. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġg SC f'sJIA

Parametru PK ta' RoActemra	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W taht it-30 kg
C_{max} (μ g/mL)	99.8 \pm 46.2	134 \pm 58.6
C_{min} (μ g/mL)	79.2 \pm 35.6	65.9 \pm 31.3
C_{mean} (μ g/mL)	91.3 \pm 40.4	101 \pm 43.2
C_{max} ta' akkumulazzjoni	3.66	1.88
C_{min} ta' akkumulazzjoni	4.39	3.21
C_{mean} jew AUC_{τ} ta' akkumulazzjoni*	4.28	2.27

* τ = ġimgħa jew ġimagħtejn għaž-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġg SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-ġimgħa 12 għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W.

Assorbiment

Wara dożaġg SC f'pazjenti b'sJIA, il-*half-life* tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilita' għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'sJIA kienet ta' 95%.

Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'sJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.87 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.14 L li wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.01 L.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali ta' tocilizumab kienet dipendenti mill-koncentrazzjoni u hija s-somma tat-tneħħija lineari u dik mhux lineari. It-tneħħija lineari kienet stmata bħala parametru fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u kienet ta' 5.7 mL/sieġha f'pazjenti pedjatriċi b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni. Wara ġhoti taht il-ġilda, it- $t_{1/2}$ effettiva ta' RoActemra f'pazjenti b'sJIA kienet sa 14-il jum għaž-żewġ korsijiet ta' 162 mg, kemm dak QW kif ukoll dak Q2W, matul intervall ta' dożaġg fi stat fiss.

pJIA

Użu għal taħt il-ġilda

Il-farmakokinetika ta' RoActemra f'pazjenti b'pJIA kienet ikkaratterizzata minn analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi 237 pazjent li kienu ttrattati bi 8 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV kull 4 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg), 162 mg SC kull ġimagħtejn (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg), jew 162 mg SC kull 3 ġimgħat (pazjenti li kienu jiżnu inqas minn 30 kg).

Tabella 9. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ SC f'pJIA

Parametru PK ta' RoActemra	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W taħt it-30 kg
C _{max} (μ g/mL)	29.4 \pm 13.5	75.5 \pm 24.1
C _{min} (μ g/mL)	11.8 \pm 7.08	18.4 \pm 12.9
C _{avg} (μ g/mL)	21.7 \pm 10.4	45.5 \pm 19.8
C _{max} ta' akkumulazzjoni	1.72	1.32
C _{min} ta' akkumulazzjoni	3.58	2.08
C _{mean} jew AUC _{τ} ta' akkumulazzjoni *	2.04	1.46

* τ = ġimagħtejn jew 3 ġimgħat għaż-żewġ korsijiet SC

Wara dożaġġ IV, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgħa 12 għad-doża ta' 10 mg/kg (BW < 30 kg), u sal-Ġimgħa 16 għad-doża ta' 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Wara dożaġġ SC, madwar 90% tal-istat fiss intlaħaq sal-Ġimgħa 12 għaż-żewġ korsijiet ta' 162 mg SC, kemm dak Q2W kif ukoll dak Q3W.

Assorbiment

Wara dożaġġ SC f'pazjenti b'pJIA, il-half-life tal-assorbiment kienet ta' madwar jumejn, u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC f'pazjenti b'pJIA kienet ta' 96%.

Distribuzzjoni

F'pazjenti pedjatriċi b'pJIA, il-volum ta' distribuzzjoni ċentrali kien ta' 1.97 L, il-volum ta' distribuzzjoni periferali kien ta' 2.03 L, li wassal għal volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ta' 4.0 L.

Eliminazzjoni

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni għall-pazjenti b'pJIA wriet impatt relatat mad-daqs tal-ġisem fuq it-tneħħija lineari u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabella 9).

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

GCA

Użu taħt il-ġilda

Il-PK ta' RoActemra f'pazjenti b'GCA kienet determinata bl-użu ta' mudell tal-PK tal-popolazzjoni minn sett ta' data kompost minn 149 pazjent b'GCA ttrattati b'162 mg taħt il-ġilda kull ġimgħa jew 162 mg taħt il-ġilda kull ġimagħtejn. Il-mudell li ġie żviluppat kellu l-istess struttura bħall-mudell tal-PK tal-popolazzjoni żviluppat qabel ibbażat fuq data minn pazjenti b'RA (ara Tabella 10).

Tabella 10. Medja mbassra \pm SD tal-parametri PK fi stat fiss wara dożaġġ taht il-ġilda f'GCA

Parametru PK ta' Tocilizumab	Taht il-ġilda	
	162 mg kull ġimagħtejn	162 mg kull ġimġha
C _{max} (µg/mL)	19.3 \pm 12.8	73 \pm 30.4
C _{trough} (µg/mL)	11.1 \pm 10.3	68.1 \pm 29.5
C _{mean} (µg/mL)	16.2 \pm 11.8	71.3 \pm 30.1
C _{max} ta' Akkumulazzjoni	2.18	8.88
C _{trough} ta' Akkumulazzjoni	5.61	9.59
C _{mean} jew AUC _{τ} * ta' Akkumulazzjoni	2.81	10.91

* τ = ġimagħtejn jew ġimġha għaż-żewġ korsijiet SC

Il-profil fi stat fiss wara doża ta' kull ġimġha ta' RoActemra kien kwazi ċatt, bi ffit li xejn varjazzjonijiet bejn il-valuri l-aktar baxxi u l-aktar għoljin, filwaqt li kien hemm varjazzjonijiet sostanzjali għad-doża ta' RoActemra ta' kull ġimagħtejn. Madwar 90% tal-istat fiss (AUC _{τ}) intlaħaq sa ġimġha 14 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimagħtejn u sa ġimġha 17 fil-gruppi ta' doża ta' kull ġimġha.

Abbażi tal-karatterizzazzjoni attwali tal-PK, il-konċentrazzjoni l-aktar baxxa ta' RoActemra fi stat fiss hija 50% oġhla f'din il-popolazzjoni meta mqabbla mal-konċentrazzjonijiet medji f'sett ta' data kbir mill-popolazzjoni ta' RA. Dawn id-differenzi jseħhu minhabba raġunijiet mhux magħrufa. Differenzi fil-PK mhumiex akkumpanjati minn differenzi notevoli fil-parametri ta' PD u għalhekk ir-rilevanza klinika mhix magħrufa.

F'pazjenti b'GCA, kien osservat esponiment oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx. Għall-kors tad-dożaġġ ta' 162 mg kull ġimġha, is-Cav_g fl-istat fiss kien 51% oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Għall-kors ta' 162 mg kull ġimagħtejn, is-Cav_g fl-istat fiss kien 129% oġhla f'pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 60 kg imqabblin ma' pazjenti li jiżnu bejn 60 sa 100 kg. Hemm data limitata għal pazjenti li jiżnu iktar minn 100 kg (n=7).

Assorbiment

Wara dożaġġ taht il-ġilda f'pazjenti b'GCA, it-t_{1/2} tal-assorbiment kienet ta' madwar 4 ijiem. Il-bijodisponibilità għall-formulazzjoni SC kienet ta' 0.8. Il-valuri medjana ta' T_{max} kienu ta' 3 ijiem wara doża ta' kull ġimġha ta' RoActemra u 4.5 ijiem wara doża ta' tocilizumab ta' kull ġimagħtejn.

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi: Ma sar l-ebda studju formali dwar l-effett ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-

popolazzjoni tal-istudji dwar RA u GCA kellhom funzjoni tal-kliewi normali jew indeboliment tal-kliewi hafif. Indeboliment tal-kliewi hafif (stima tat-tnehhija tal-kreatinina bbażata fuq il-formula Cockcroft-Gault) ma kellux effett kbir fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra.

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

Mhux mehtieg agġustament fid-doża f' pazjenti b' indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi.

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

Età, sess u razza: Analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni f' pazjenti b' RA u GCA, uriet li l-età, is-sess u l-orijeni etnika ma affettwawx il-farmakokinetika ta' RoActemra.

Ir-riżultati tal-analizi PK tal-popolazzjoni għal pazjenti b' sJIA u pJIA kkonfermaw li d-daqs tal-ġisem huwa l-uniku kovarjabbli li għandu impatt apprezzabbli fuq il-farmakokinetika ta' RoActemra inklużi l-eliminazzjoni u l-assorbiment u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara Tabelli 8 u 9).

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

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

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

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

Tagħrif mhux kliniku disponibbli ma jimplikax effett fuq il-fertilità taht trattament b' RoActemra. Ma kinux osservati effetti fuq l-organi tas-sistema riproduttiva u fuq dawk b' attività endokrinarja fi studju ta' tossicità kronika f' xadini tat-tip cynomolgus u l-kapaċità riproduttiva ma ġietx affettwata fi ġrieden b' deficijenza ta' IL-6. Kien osservat li RoActemra mogħti lil xadini tat-tip cynomolgus waqt tqala bikrija ma kellu l-ebda effett detrimental, la dirett u lanqas indirett, fuq it-tqala jew fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu. Madankollu, kienet osservata zieda zghira ta' abort spontanju/mewt tal-embriju-fetu b' esponiment sistemiku għoli (> 100 x l-esponiment fil-bniedem) fil-grupp ta' doża għolja ta' 50 mg/kg/jum meta mqabbel ma' placebo u gruppi oħra ta' doża baxxa. Għalkemm IL-6 ma jidherx li huwa ċitokin kritiku għall-iżvilupp tal-fetu jew għall-kontroll immunoloġiku bejn l-omm u l-fetu, relazzjoni ta' din is-sejba fil-konfront ta' RoActemra ma tistax tiġi eskluża.

Trattament bl-analogu tal-ġrieden ma kellu l-ebda tossicità fi ġrieden minorenni. B' mod partikolari, ma kienx hemm indeboliment fit-tkabbir skeletriku, fil-funzjoni immuni u fil-maturazzjoni sesswali.

Il-profil ta' sigurtà mhux klinika ta' RoActemra fix-xadini tat-tip cynomolgus ma jissuġġerixx differenza bejn ir-rota ta' għoti fil-vini u dik taht il-ġilda.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-Histidine
L-Histidine monohydrochloride monohydrate
L-Arginine/L-Arginine hydrochloride
L-Methionine
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

36 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friża. Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

0.9 mL ta' soluzzjoni f' siringa mimlija għal-lest (hġieg tip I) b'labra moħbija li fiha 162 mg RoActemra miġbura f'pinna mimlija għal-lest. Is-siringa hija magħluqa b'għatu ta' protezzjoni tal-labra riġidu (siġill ta' elastomer b'kisja ta' polypropylene) u b'tapp tal-plaġer (lasktu butyl b'kisja ta' fluoresin).

Daqsijiet tal-pakkett ta' 4 pinen mimlija għal-lest **u pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.**

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar iehor

RoActemra huwa pprovdut f'pinna mimlija għal-lest għall-użu ta' darba. Wara li l-pinna mimlija għal-lest titneħħa mill-friġġ il-pinna mimlija għal-lest għandha tithalla tilhaq temperatura tal-kamra (18°C sa 28°C) billi tistenna 45 minuta qabel tinjetta RoActemra. Il-pinna m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 3 minuti, biex tipprevjeni li l-mediċina tinxf u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-buttuna ta' attivazzjoni l-indikatur vjola ma jiċċaqlaqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **Tippruvax** terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajnuna.

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

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

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Jannar 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 25 ta' Settembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
L-Istati Uniti tal-Amerka

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
L-Istati Uniti tal-Amerka

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Ir-Repubblika tal-Korea

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Il-Ġappun

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapore

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)
Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprovdi pakkett edukattiv li jkopri l-indikazzjonijiet terapewtiċi ta' RA, sJIA, pJIA u GCA, immirat lejn it-tobba kollha li huma mistennija jippreskrivu/jużaw RoActemra li fih dan li ġej:

- Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-infermier
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent

Qabel ma jitqassam il-materjal edukattiv, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jiftiehem mal-awtorità nazzjonali kompetenti dwar il-kontenut u d-disinn tal-materjal edukattiv, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni (li jinkludi mezz ta' distribuzzjoni).

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għat-Tabib għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Referenza għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Kalkulazzjoni tad-doża (pazjenti b'RA, sJIA u pJIA), preparazzjoni tal-infużjoni u r-rata tal-infużjoni
- Riskju ta' infezzjonijiet serji
- Il-prodott m'għandux jingħata lill-pazjenti b'infezzjoni attiva jew b'suspett ta' infezzjoni
- Il-prodott jista' jnaqqas is-sinjali u s-sintomi ta' infezzjoni akuta u jittardja d-dijanjożi
- Riskju ta' Tossiċità fil-fwied
- Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat li jinbeda trattament b'tocilizumab f'pazjenti b'livelli għolja ta' transaminases ALT jew AST ta' aktar minn 1.5x ULN. F'pazjenti b'livelli għolja ta' ALT jew AST ta' aktar minn 5x ULN, it-trattament mhux rakkomandat.
- F'RA, GCA, pJIA u sJIA, l-ALT/AST għandhom jiġu mmonitorjati kull 4 sa 8 ġimgħat għall-ewwel 6 xhur ta' trattament, segwit b'monitoraġġ kull 12-il ġimgħa minn hemm 'il quddiem. Il-modifiki fid-doża rakkomandati, inkluż it-twaqqif ta' tocilizumab, ibbażati fuq il-livelli ta' tansaminases, skont is-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.
- Riskju ta' perforazzjoni gastro-intestinali speċjalment f'pazjenti b'passat ta' divertikulite jew ulċerazzjoni intestinali
- Detallji dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi serji tal-mediċina
- Il-Pakketti ta' Informazzjoni għall-Pazjent (sabiex jingħataw lill-pazjenti minn professjonisti fil-qasam tas-saħħa)
- Gwida dwar kif għandu jiġi ddijanjostikat is-Sindrome ta' Attivazzjoni tal-Makrofagi f'pazjenti b'sJIA
- Rakkomandazzjonijiet għall-interruzzjoni tad-doża f'pazjenti b'sJIA u pJIA

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Infermier għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Prevenzjoni ta' żbalji mediċi u reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
 - Preparazzjoni tal-injezzjoni/infużjoni
 - Rata tal-infużjoni
- Sorveljanza tal-pazjent għal reazzjonijiet relatati mal-injezzjoni/infużjoni
- Dettalji dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi serji

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih il-punti prinċipali li ġejjin:

- Fuljett ta' Tagħrif (bl-istruzzjonijiet għall-użu għal SC) (eż., link għas-sit elettroniku tal-EMA)
- Biljett ta' twissija għall-pazjent

- biex jindirizza ir-riskju li jittiehdu infezzjonijiet li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati. Barra minn hekk, xi infezzjonijiet li sehhew qabel jistgħu jergħu jiffaċċaw.

- biex jindirizza ir-riskju li pazjenti li qed jużaw RoActemra jistgħu jiżviluppaw kumplikazzjonijiet ta' divertikulite li jistgħu jsiru serji jekk ma jiġux ittrattati.

- biex jindirizza r-riskju li pazjenti li qed jużaw RoActemra jistgħu jiżviluppaw ħsara serja fil-fwied. Il-pazjenti se jiġu mmonitorjati għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk ikollhom sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied li jinkludu għeja, uġiġħ addominali u suffeja.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 20 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett fih 80 mg ta' tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate
u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
80 mg/4 mL
Kunnett ta' 4 mL
4 kunjetti ta' 4 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ
Tagħmlux fil-friża
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 20 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett fih 200 mg ta' tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate
u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
200 mg/10 mL
Kunjett ta' 10 mL
4 kunjetti ta' 10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ
Tagħmlux fil-friża
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 20 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett fih 400 mg ta' tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Polysorbate 80, sucrose, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate
u ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
400 mg/20 mL
Kunjett ta' 20 mL
4 kunjetti ta' 20 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-infużjoni fil-vini wara d-dilwazzjoni
Il-prodott dilwit għandu jintuża immedjatement
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ
Tagħmlux fil-friża
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
4 siringi mimlija għal-lest
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ħalli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friża

Ladarba titneħħa mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (B'KAXXA BLU) - Pakkett multiplu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Pakkett multiplu: 12 (3 pakketti ta' 4)-il siringa mimlija għal-lest.
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ħalli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fi friġġ
Tagħmlux fil-friza

Ladarba titneħħa mill-frigġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30°C jew inqas
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/492/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR KAXXA BLU) - Pakkett multiplu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Siringa mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
4 siringi mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Halli s-siringa barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 25 sa 30 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ

Tagħmlux fil-friza

Ladarba titnehha mill-frigġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest

tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f' pinna mimlija għal-lest, ACTPen®

4 pinen mimlija għal-lest

162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f' temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friza

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (B'KAXXA BLU) - Pakkett multiplu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest, ACTPen®
Pakkett multiplu: 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest.
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ħalli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friza

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST (MINGHAJR KAXXA BLU) - Pakkett multiplu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

RoActemra 162 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest
tocilizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Pinna mimlija għal-lest waħda fiha 162 mg tocilizumab

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80, Ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest, ACTPen®
4 pinen mimlija għal-lest. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistgħax jinbiegħ separatament.
162 mg/0.9 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Halli l-pinna mimlija għal-lest barra mill-kaxxa f'temperatura tal-kamra għal 45 minuta qabel l-użu

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ

Tagħmlux fil-friza

Ladarba titneħħa mill-friġġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f' temperatura ta' 30°C jew inqas

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Il-Ġermanja

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

EU/1/08/492/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pinna roactemra 162 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

<barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

RoActemra 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

80 mg/4 mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

RoActemra 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg/10 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

RoActemra 20 mg/mL konċentrat sterili
tocilizumab
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Infużjoni IV

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

400 mg/20 mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

RoActemra 162 mg injezzjoni
tocilizumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

162 mg/0.9 mL

6. OHRAJN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA GHALL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

RoActemra 162 mg injezzjoni
tocilizumab
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

162 mg/0.9 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

RoActemra, 20 mg/mL, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni tocilizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti ser tinghata **Biljett ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek bżonn tkun taf qabel u waqt it-trattament b'RoActemra.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum RoActemra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata RoActemra
3. Kif għandek tinghata RoActemra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen RoActemra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum RoActemra u għalxiex jintuża

RoActemra fih is-sustanza attiva tocilizumab, li huwa proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li jimblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) msejja interleukin-6. Din il-proteina hija nvoluta f'proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' titnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. RoActemra jgħin biex inaqqas sintomi bħal uġiġh u n-nefha fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-mod kif tagħmel ix-xogħol tiegħek ta' kuljum. RoActemra inwtera li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l-għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u li jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

- **RoActemra jintuża biex jittratta adulti** b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), marda awtoimmuni, attiva, moderata sa severa, jekk terapji ta' qabel ma ħadmux tajjeb biżżejjed. RoActemra normalment jinghata flimkien ma' methotrexate. Madankollu, RoActemra jista' jinghata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li methotrexate mhux adattat.
- RoActemra jista' jintuża wkoll biex jittratta adulti li ma kinux ittrattati b'methotrexate qabel, jekk għandhom artrite rewmatojde severa, attiva u progressiva.
- **RoActemra jintuża biex jittratta tfal b'sJIA.** RoActemra jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq li għandhom *artrite idjopatika sistemika tal-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis)* attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx. RoActemra jintuża biex ittejjeb is-sintomi ta' sJIA u jista' jinghata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.
- **RoActemra jintuża biex jittratta tfal b'pJIA.** RoActemra jintuża għal tfal b'età minn sentejn 'il fuq b'*artrite idjopatika poliartikolari tal-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis)* attiva, marda infjammatorja li tikkawża uġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar. RoActemra jintuża biex ittejjeb is-sintomi ta' pJIA u jista' jinghata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **RoActemra jintuża biex jittratta adulti u tfal** ta' età minn sentejn 'il fuq **b'sindrome ta' rilaxx ta' ċitokina (CRS - cytokine release syndrome)** sever jew ta' periklu għall-ħajja, effett sekondarju f'pazjenti ttrattati b'terapiji taċ-ċellula T b'riċettur ta' antiġene kimeriku (CAR - *chimeric antigen receptor*) użati biex jittrattaw ċerti tipi ta' kanċer.
- **RoActemra jintuża biex jittratta adulti** bil-marda tal-coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), li qed jirċievu kortikosteroidi sistemici u li jehtieġu ossiġnu supplimentari jew ventilazzjoni mekkanika.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata RoActemra

M'għandekx tingħata RoActemra

- jekk inti **allergiku** għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
 - jekk għandek infezzjoni attiva severa.
- Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-infermier li se jagħtik l-infuzjoni.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata RoActemra.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergici** bħal tgħafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew ħafif, nefha tax-xofftejn jew raxx fil-ġilda waqt jew matul l-infuzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, dawk li jdumu għal tul qasir ta' żmien kif ukoll dawk fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflaħx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. RoActemra jista' jnaqqas l-abilità tal-ġisem tiegħek li jirreaġixxi għall-infezzjonijiet u jekk ikollok diġà infezzjoni din tista' tmur għall-aġħar jew jista' jżid ir-riskju li jkollok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek it-**tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda RoActemra, it-tabib se jeżaminak għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif), jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidhru matul jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġħ addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jaħdmu l-imsaren, flimkien mad-deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża RoActemra, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.
- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement** (adult jew tifel/tifla), jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha, speċjalment tfal, għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollha tagħhom qabel ma jibdew trattament b'RoActemra, sakemm ma jkunx meħtieġ li t-trattament jibda b'mod urġenti. Ċerti tipi ta' tilqim m'għandhomx jintużaw waqt li qed tirċievi RoActemra.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tingħata RoActemra.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bħal pressjoni tad-demem għolja u livelli tal-kolesterol għolja, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi għandhom jiġu sorveljati waqt li qed tirċievi RoActemra.

- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jissorveljak.
- Jekk għandek **uġigh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tingħata RoActemra, u waqt it-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demmm biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demmm, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

RoActemra mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sentejn.

Jekk tifel jew tifla ikollu passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demmm), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jingħataw RoActemra.

Mediċini oħra u RoActemra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra (jew jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jagħmlu dan, jekk huma l-pazjenti). Dan jinkludi mediċini li tista' tixtri mingħajr riċetta. RoActemra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun teħtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (e.ż. amlodipine), użati għat-trattament ta' **pressjoni għolja**
- theophylline, użat għat-trattament tal-**ażżma**
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala **sustanzi li jraqqu d-demmm**
- phenytoin, użat għat-trattament ta' **konvulzjonijiet**
- ciclosporin, użat biex **jissopprimi s-sistema immuni tiegħek** waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (e.ż. temazepam), użati biex **itaffu l-ansjetà**.

Minħabba nuqqas ta' esperjenza klinika, RoActemra mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA jew pJIA.

Tqala, treddigh u fertilità

RoActemra m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddigh jekk se tingħata RoActemra, u kellek lit-tabib tiegħek. Ħalli spażju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk RoActemra johroġ fil-ħalib tas-sider.

Id-*data* disponibbli s'issa ma tissuggerixxi l-ebda effett fuq il-fertilità minn dan it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina tista' tikkawża sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

RoActemra fih sodium

Din il-mediċina fiha 26.55 mg ta' sodium f'kull doża massima ta' 1200 mg. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk qiegħed fuq dieta ta' sodium baxx. Madankollu, dozi taħt 1025 mg ta' din il-mediċina fihom inqas minn 23 mg ta' sodium, għalhekk huma virtwalment bla sodium.

3. Kif għandek tinghata RoActemra

Din il-medicina hija suġġetta għal riċetta medika ristretta minn għand it-tabib tiegħek.

RoActemra se **jinghatalek bhala dripp fil-vina, minn tabib jew infermier**. Huma se jiddilwaw is-soluzzjoni, jippreparaw l-infużjoni għal ġol-vini u jissorveljawk waqt u wara t-trattament.

Pazjenti adulti b'RA

Id-doża ta' RoActemra li ssoltu tinghata hija 8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem. Skond ir-rispons tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tiegħek għal 4 mg/kg u wara jżida lura għal 8 mg/kg meta jkun xieraq.

L-adulti se jinghataw RoActemra darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp ġol-vina (infużjoni fil-vini) fuq medda ta' siegħa.

Tfal b'sJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża tas-soltu ta' RoActemra tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija **12-il mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**
- jekk tiżen 30 kg jew aktar: id-doża hija **8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'sJIA se jinghataw RoActemra darba kull ġimgħat permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vina) fuq medda ta' siegħa.

Tfal b'pJIA (b'età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża tas-soltu ta' RoActemra tiddependi mill-piż tiegħek.

- Jekk tiżen inqas minn 30 kg: id-doża hija **10 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**
- jekk tiżen 30 kg jew aktar, id-doża hija **8 mg għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem**

Id-doża tiġi ikkalkulata skont il-piż tal-ġisem tiegħek qabel kull għoti.

Tfal b'pJIA se jinghataw RoActemra darba kull 4 ġimgħat permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vina) fuq medda ta' siegħa.

Pazjenti b'CRS

Id-doża tas-soltu ta' RoActemra hija ta' **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen 30 kg jew aktar**.

Id-doża hija ta' **12-il mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem jekk tiżen inqas minn 30 kg**.

RoActemra jista' jinghata wahdu jew flimkien ma' kortikosteroidi

Pazjenti bil-COVID-19

Id-doża tas-soltu ta' RoActemra hija ta' **8 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem**. Tista' tkun meħtieġa t-tieni doża.

Jekk tinghata RoActemra aktar milli suppost

Peress li RoActemra jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li inti tiġi mogħti żzejjed. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib tiegħek.

Jekk taqbez doża ta' RoActemra

Peress li RoActemra jinghata minn tabib jew infermier mhux mistenni li taqbez doża. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Jekk tieqaf tinghata RoActemra

M'għandekx tieqaf tuża RoActemra qabel tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, RoActemra jista' jikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd. Effetti sekundarja jistgħu jsehħu tal-inqas sa 3 xhur wara l-aħħar doża ta' RoActemra.

Effetti sekundarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara l-infużjoni:

- diffikultà biex tieħu n-nifs, tgħafis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefħa tax-xofftejn, tal-ilsien jew tal-wiċċ

Jekk tinnota xi waħda minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatament**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji

- deni u sirdiet
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ ta' stonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 1,000

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

Effetti sekundarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw aktar minn utent wieħed minn kull 10

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bhal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inxxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demmm (kolesterol)

Effetti sekundarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant' Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexkix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-għajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċeri fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- akkumulazzjoni ta' fluwidu (edima) fil-parti t' isfel tar-riglejn, żjieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtrogenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żjieda fit-transaminases)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġiġh fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demm (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 1,000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (Anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekondarji rari ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wieħed minn kull 10,000

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm, ċelluli ħomor tad-demm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demm
- insuffiċjenza tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

Tfal b'sJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'sJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, dijarea, għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demm u enzimi tal-fwied oġhla.

Tfal b'pJIA

B'mod ġenerali, l-effetti sekondarji f'pazjenti b'pJIA kienu ta' tip simili għal dawk f'adulti b'RA. Xi effetti sekondarji kienu osservati aktar ta' spiss: imnieher u gerżuma infjammati, uġiġh ta' ras, thossok se tirremetti (tqalligh) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demm.

5. Kif taħzen RoActemra

Żomm RoActemra fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih RoActemra

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull kunjett ta' 4 mL fih 80 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 10 mL fih 200 mg tocilizumab (20 mg/mL).
Kull kunjett ta' 20 mL fih 400 mg tocilizumab (20 mg/mL).
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dodecahydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher RoActemra u l-kontenut tal-pakkett

RoActemra huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa likwidu ċar jew ikaŋgi, bla kulur jew isfar ċar.

RoActemra huwa fornut bħala kunjetti li fihom 4 mL, 10 mL u 20 mL ta' konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni. Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed jew 4 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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
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

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
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss:

Istruzzjonijiet għad-dilwazzjoni qabel l-għoti

Prodotti mediċinali parenterali għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għall-frac jew bidla fil-kulur qabel l-għoti. Għandhom jiġu dilwiti biss soluzzjonijiet li huma ċari sa opalaxxenti, bla kulur sa isfar ċar u li m'għandhomx frac viżibbli. Uża labra u siringa sterili biex tipprepara RoActemra.

Pazjenti adulti b'RA, COVID-19 u CRS (≥ 30 kg)

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' RoActemra (0.4 mL/kg) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Użu fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'sJIA, pJIA u CRS ≥ 30 kg

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 100 mL, daqs il-volum ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont meħtieġ ta' konċentrat ta' RoActemra (**0.4 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitpoġġa fil-borża għall-infuzjoni ta' 100 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 100 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, dawwar il-borża tal-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod sabiex tevita li jkun hemm xi rawgħa.

Pazjenti b'sJIA u CRS < 30 kg

Taħt kondizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ (**0.6 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

Pazjenti b'pJIA < 30 kg

Taħt kundizzjonijiet aseptiċi, iġbed volum ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili u mhux piroġenika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) minn borża għall-infuzjoni ta' 50 mL, ugwali għall-volum tal-konċentrat ta' RoActemra meħtieġ għad-doża tal-pazjent. L-ammont ta' konċentrat ta' RoActemra meħtieġ (**0.5 mL/kg**) għandu jingibed mill-kunjett u jitqiegħed fil-borża għall-infuzjoni ta' 50 mL. Dan għandu jkun volum finali ta' 50 mL. Biex thallat is-soluzzjoni, aqleb il-borża għall-infuzjoni ta' taħt fuq bil-mod biex tevità li tiffurma ragħwa.

RoActemra huwa għall-użu ta' darba biss.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

RoActemra 162 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest tocilizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'RoActemra.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu RoActemra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża RoActemra
3. Kif għandek tuża RoActemra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen RoActemra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu RoActemra u għalxiex jintuża

RoActemra fih is-sustanza attiva tocilizumab, li huwa proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li jimblokka l-ażzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejja interleukin-6. Din il-proteina hija nvoluta f'proċessi infjammatorji tal-ġisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-ġisem tiegħek. RoActemra jintuża biex jittratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma ħadmux tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

RoActemra jgħin inaqqas sintomi ta' RA bħal uġiġh u nefħa fil-ġogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. RoActemra inwtera li jittardja l-ħsara fil-kartilaġni u l-għadam tal-ġogi ikkawżata mill-marda u jtejjeb il-ħila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

RoActemra ġeneralment jingħata flimkien ma' medicina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, RoActemra jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejja artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-ġisem, speċjalment daww li jipprovdu demm lir-ras u l-għonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, għeja u wġiġh fix-xedaq. Effetti jistgħu jinkludu puplesiji u għama.

RoActemra jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefħa fl-arterji u l-vini f'rasek, f'għonqok u f'dirgħajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'medicini msejja sterojdi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dozi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' sterojdi

jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Żieda ta' RoActemra mat-trattament ifisser li l-isterojdi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li GCA xorta tiġi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefħa f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

RoActemra jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **tfal u adolexxenti, ta' età minn sentejn 'il fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefħa f'gog wiehed jew aktar.

RoActemra jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża RoActemra

Tużax RoActemra

- jekk inti jew pazjent minorenni li tiehu hsiebu allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew pazjent minorenni li tiehu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid tabib. Tużax RoActemra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tuża RoActemra.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tgħafis f'sidrek, tharħir, sturdament qawwi jew mejt, nefħa tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew ħakk, horriqija jew raxx fil-gilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**.
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgħarraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tiehu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-għoti ta' RoActemra.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tiflahx **għid lit-tabib tiegħek immedjatament**. RoActemra jista' jnaqqas l-abilità tal-gisem tiegħek li jirreaġixxi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqbdok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek **tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda RoActemra, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (sogħla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni ħafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidher waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjatament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu uġiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jahdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża RoActemra, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati mat-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'RoActemra. Certu tipi ta' tilqim m'għandhomx jinghataw waqt li wiehed ikun qed jirċievi RoActemra.
- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tinghata RoActemra.
- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bhal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jeħtieġ li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi RoActemra.
- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.
- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tirċievi RoActemra it-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demem biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

RoActemra injezzjoni għall-ġhoti taħt il-ġilda mhux rakkomandat għall-użu fi tfal b'età inqas minn sena. RoActemra m'għandux jinghata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi**, (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jinghataw RoActemra xorta waħda.

Mediċini oħra u RoActemra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra. RoActemra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun teħtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju (eż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulżjonijiet
- ciclosporin, użat biex irazzan s-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (eż. temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, RoActemra mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Tqala, treddiġh u fertilità

RoActemra m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddiġh jekk se tinghata RoActemra, u kellek lit-tabib tiegħek. Halli spażju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk RoActemra johroġx fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' tikkawza sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif ghandek tuza RoActemra

Dejjem ghandek tuza din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek. Iccekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jigi preskritt u jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-sahha b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Id-doza rakkomandata

Id-doza għall-adulti b'RA u GCA hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda) mogħtija darba fil-gimgha.

Tfal u adolexxenti b'sJIA (ta' età minn sena 'l fuq)

Id-doza tas-soltu ta' RoActemra tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull gimagħtejn
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doza hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), darba kull gimgha

Tfal u adolexxenti b'pJIA (ta' età minn sentejn 'il fuq)

Id-doza tas-soltu ta' RoActemra tiddependi fuq il-piż tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jiżen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull 3 gimghat**
- Jekk il-pazjent jiżen **30 kg jew aktar**: id-doza hija 162 mg (il-kontenut ta' siringa mimlija għal-lest waħda), **darba kull gimagħtejn.**

RoActemra jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-gilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tieghek jistgħu jinnettaw RoActemra. Madankollu, it-tabib tieghek jista' jiddeciedi li inti tista' tinjetta RoActemra inti stess. F'dan il-każ inti se tingħata taħriġ dwar kif tinjetta RoActemra inti stess. Il-ġenituri u l-persuni li jieħdu hsieb lill-pazjent se jiksbu taħriġ dwar kif jinnettaw RoActemra għal pazjenti li ma jistgħux jinnettaw lilhom infushom, bħal tfal.

Kellem lit-tabib tieghek jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar kif tagħti injezzjoni lilek innifsek jew lil pazjent minorenni li tieħu hsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-ghoti" dettaljati fl-aħħar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuza RoActemra aktar milli suppost

Peress li RoActemra jingħata f' siringa mimlija għal-lest waħda, mhux mistenni li tiġi mogħti zżejjed. Madankollu jekk inti inkwetat/a, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew tifel/tifla jew adolexxent b'sJIA jaqbzu jew jinsew jieħdu doza
Huwa importanti hafna li tuza RoActemra ezatt kif preskritt mit-tabib tieghek. Żomm nota tad-doza li jmiss tieghek.

- Jekk tinsa tieħu d-doza ta' kull gimgha tieghek b'inqas minn 7 ijiem, hu d-doza tieghek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tieħu d-doza ta' kull gimagħtejn tieghek b'inqas minn 7 ijiem, injetta d-doza malli tiftakar u hu d-doza li jmiss tieghek fil-hin skedat regolari tieghek.
- Jekk tinsa tieħu d-doza tieghek b'aktar minn 7 ijiem jew jekk ma tkunx ċert/a meta ghandek tinjetta RoActemra, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk tifel/tifla jew adolexxenti b'pJIA jaqbzu jew jinsew jiehdu doża

Huwa importanti hafna li tuża RoActemra eżatt kif preskritt mit-tabib tiegħek. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u agħti d-doża li jmiss fil-hin skedat regolari.
- Jekk doża tinqabeż b'7 ijiem jew aktar, jew jekk ma tkunx ċert/a meta għandek tinjetta RoActemra, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tuża RoActemra

M'għandekx tieqaf tuża RoActemra qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, RoActemra jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarja jistgħu jseħħu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' RoActemra.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 10

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- Raxx, ħakk, horriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatament**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ ta' stonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 1,000

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

Effetti sekondarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw wiehed minn kull 10 pazjenti jew aktar

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-dem (kolesterol)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Effetti sekondarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant' Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard

- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-ġhajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- zamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t' isfel tar-riglejn, zieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtropsenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (zieda fit-transaminases)
- zjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligħ, dijarea, stitikezza, uġiġħ fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekondarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 1,000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (Anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekondarji rari ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wieħed minn kull 10,000

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ta' ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demmm
- insuffiċjenza tal-fwied

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal dawk fl-adulti. Xi effetti sekondarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieħer u griżmejn infjammati, uġiġħ ta' ras, dardir (nawsja) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen RoActemra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna (wara EXP). Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahżen fi frigiġ (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza. Ladarba titneħħa mill-frigiġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas.

Żomm is-siringi mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

Tużax jekk il-mediċina tkun imdardra jew ikun fiha xi frak, tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa fl-isfar, jew xi parti tas-siringa mimlija għal-lest tidher li għandha l-ħsara.

Is-siringa m'għandhiex titħawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 5 minuti, biex tipprevjeni li l-mediċina tinxef u timblokka l-labra. Jekk is-siringa mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li ddaħhal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih RoActemra

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull siringa mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher RoActemra u l-kontenut tal-pakkett

RoActemra huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa kemmxejn fl-isfar.

RoActemra huwa fornut bħala siringa mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Kull pakkett fih 4 siringi mimlija għal-lest **b'pakketti multipli li fihom 12 (3 pakketti ta' 4)-il siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

X'nehtieg inkun taf biex nuża s-siringa mimlija għal-lest ta' RoActemra tiegħi b'mod sikur?

Huwa importanti li taqra, tifhem u ssegwi dawn l-istruzzjonijiet biex inti jew min jiehū hsiebek tużaw s-siringa ta' RoActemra b'mod korrett. Dawn l-istruzzjonijiet ma jiehdux post it-taħriġ mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek. Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għandu jurik kif għandek tipprepara u tinjetta b'mod xieraq qabel ma tuża s-siringa ta' RoActemra għall-ewwel darba. Saqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek kwalunkwe mistoqsija li jista' jkollok. Tippruvax tagħti injezzjoni qabel tkun ċert li fhimt kif tuża s-siringa ta' RoActemra.

Jekk jogħġbok aqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif li jiġi mas-siringa ta' RoActemra għall-aktar tagħrif importanti li teħtieġ tkun taf dwar il-medicina. Huwa importanti li tibqa' taħt is-sorveljanza tal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek waqt li tkun qed tuża RoActemra.

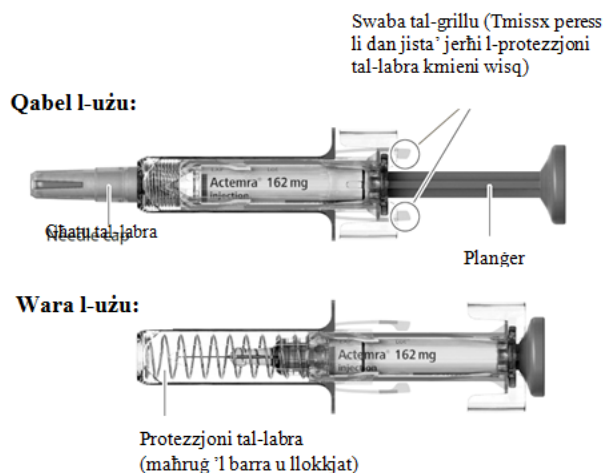
Informazzjoni importanti:

- Tużax is-siringa jekk jidher li għandha l-ħsara
- Tużax jekk il-medicina tkun imdardra, imċajpra, bidlet il-kulur jew ikun fiha xi frak
- Qatt m'għandek tipprova żżarma s-siringa
- Tneħħix l-għatu tal-labra qabel ma tkun lest/a biex tinjetta
- Tinjettax minn ġol-ħwejjeg li jgħattu l-ġilda
- Qatt m'għandek terġa tuża l-istess siringa
- Tmissx is-swaba tal-grillu tas-siringa għax dan jista' jagħmel ħsara lis-siringa

Hażna

Żomm is-siringa ta' RoActemra u kull medicina fejn ma jidrhux u ma jintlahqux mit-tfal. Dejjem aħżen is-siringa fi friġġ f'temperatura ta' 2°C - 8°C. Ladarba titneħħha mill-friġġ, is-siringa mimlija għal-lest tista' tinhażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas. Is-siringa mimlija għal-lest għandha tinzamm dejjem fil-kartuna. Ipproteġi s-siringa milli tiffriża u mid-dawl. Żomm is-siringa nexfin.

Partijiet tas-Siringa mimlija għal-lest



Se jkollok bżonn dan li ġej biex tagħti l-injezzjoni tiegħek:

Inklużi fil-kaxxa:

- Siringa mimlija għal-lest

Mhux inklużi fil-kaxxa:

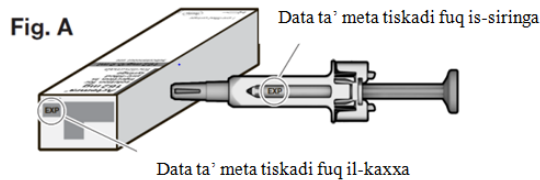
- Imselha tal-alkohol
- Ballun tat-tajjar jew garża sterili
- Kontenitur li ma jittaqqabx jew kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu għar-rimi sikur tal-għatu tal-labra u s-siringa użata.

Post biex tipprepara l-provvisti tiegħek:

- **Sib superfiċje mdawwla sew, nadifa u ċatta, bħal mejda**

Pass 1. Iċċekkja s-siringa viżwalment

- Nehhi l-kaxxa li fiha s-siringa mill-frigġ u iftaħ il-kaxxa. Tmissx is-swaba tal-grillu tas-siringa għax dan jista' jagħmel ħsara lis-siringa.
- Nehhi s-siringa mill-kaxxa u ċċekkja viżwalment is-siringa kif ukoll il-mediċina fis-siringa. Dan huwa importanti biex jiġi żgurat li s-siringa u l-mediċina huma sikuri għall-użu.
- Iċċekkja d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u fuq is-siringa (Ara Fig. A) biex tiżgura li ma tkunx għaddiet (skadiet). Tużax is-siringa jekk id-data ta' meta tiskadi tkun għaddiet. Dan huwa importanti biex jiġi żgurat li s-siringa u l-mediċina huma sikuri għall-użu.



Armi s-siringa u tużahix jekk:

- il-mediċina tkun imdardra
- il-mediċina jkun fiha xi frak
- il-mediċina tkun xi kulur ieħor minbarra bla kulur sa safranija
- kwalunkwe parti tas-siringa jidher li għandha l-ħsara

Pass 2. Halli s-siringa tilhaq temperatura tal-kamra

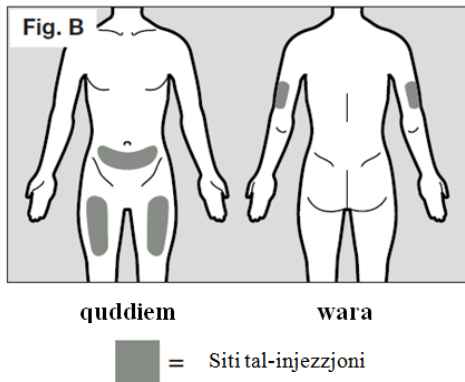
- M'għandekx tneħhi l-għatu tal-labra tas-siringa tiegħek qabel Pass 5. Jekk tneħhi l-għatu tal-labra kmieni jista' jikkawża li l-mediċina tinxef u timblokka l-labra.
- Poġġi s-siringa fuq wiċċ ċatt u nadif u halli s-siringa tilhaq temperatura tal-kamra (18°C – 28°C) għal madwar 25-30 minuta biex tishon. Jekk ma tħallix is-siringa tilhaq temperatura tal-kamra tista' twassal għall-injezzjoni skomda u jista' jkun diffiċli biex tagħfas il-planger.
- M'għandekx issaħħan is-siringa bl-ebda mod ieħor.

Pass 3. Naddaf idejk

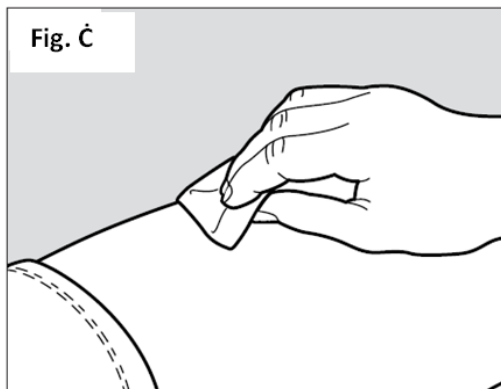
- Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma.

Pass 4. Aghzel u pprepara sit għall-injezzjoni

- Is-siti rrakkomandati għall-injezzjoni huma l-parti ta' quddiem u tan-nofs tal-koxox u l-parti t'isfel tal-addome, taħt iż-żokkra, minbarra ż-żona ta' hames centimetri direttament madwar iż-żokkra. (Ara Fig. B)
- Jekk l-injezzjoni se tingħatalek minn persuna li tiegħu ħsiebek, tista' tintuża ukoll il-parti ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ. (Ara Fig. B)



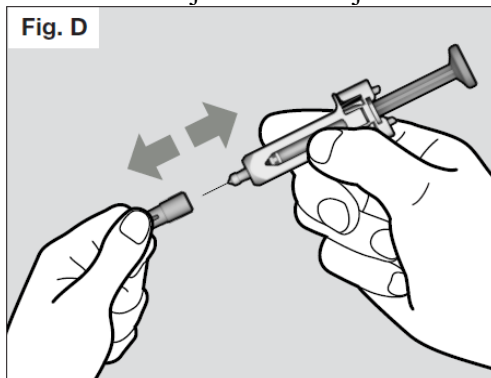
- Għandek tuża post differenti, mill-inqas tliet centimetri bogħod miż-zona li inti użajt għall-injezzjoni preċedenti tiegħek, kull darba li tinjetta lilek innifsek.
- Tinjettax f'żoni li jistgħu jigu irritati minn ċinturin jew ċinta. Tinjettax go għats, ċikatriċi, tbenġil, jew żoni fejn il-ġilda tkun tuġġha, ħamra, iebsa jew mhux intatta.
- Naddaf is-sit tal-injezzjoni magħzula permezz ta' mselħa tal-alkoħol (Ara Fig. C), biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni.



- Ħalli l-ġilda tinxfef għal madwar 10 sekondi.
- Kun ċert li ma tmissx iż-żona mnaddfa qabel l-injezzjoni. Trewwaħx u tonfoħx fuq iż-żona mnaddfa.

Pass 5. Nehhi l-għatu tal-labra

- Iżżomx is-siringa mill-planger waqt li tneħhi l-għatu tal-labra.
- Żomm il-protezzjoni tal-labra tas-siringa b'mod sod b'id waħda, u nehhi l-għatu tal-labra bl-id l-oħra. (Ara Fig. D). Jekk ma tkunx tista' tneħhi l-għatu tal-labra għandek titlob l-għajnuna tal-persuna li tiegħu ħsiebek jew tikkuntattja l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek



- Tmissx il-labru u thallihex tmiss ma' xi superficje.

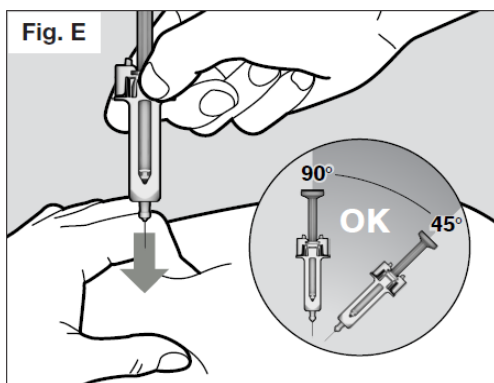
- Għandek mnejn tara qatra likwidu fit-tarf tal-labra. Dan huwa normali.
- Armi l-għatu tal-labra fil-kontenitur li ma jittaqqabx jew fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu.

NOTA : Ladarba l-għatu tal-labra jitneħħa, is-siringa għandha tintuża minnufih.

- Jekk ma tintużax fi żmien 5 minuti wara li jitneħħa l-għatu, is-siringa għandha tintrema fil-kontenitur li ma jittaqqabx jew fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u għandha tintuża siringa ġdida. Jekk l-għatu tal-labra jitneħħa għal aktar minn 5 minuti, jista' jkun aktar diffiċli biex tagħti l-injezzjoni għax il-mediċina tista' tinxf u timblokka l-labra.
- Qatt m'għandek terġa' twaħħal l-għatu tal-labra wara li tneħħieh.

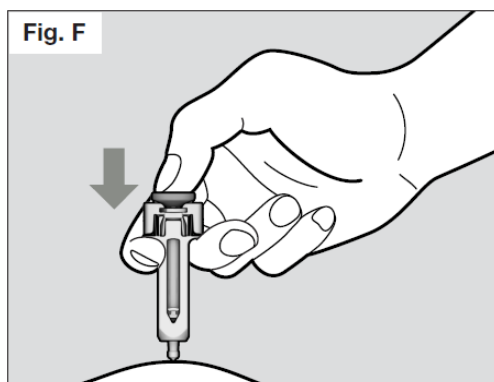
Pass 6. Għati l-injezzjoni

- Żomm is-siringa b'mod komdu f'idejk.
- Biex tkun żgur li l-labra tista' tiddaħhal b'mod korrett taħt il-ġilda, oqros tinja ġilda fis-sit nadifa tal-injezzjoni bl-id il-hielsa tiegħek. Li toqros il-ġilda huwa importanti biex jiġi żgurat li tinjetta taħt il-ġilda (fil-tessut tax-xaħam) iżda mhux aktar fil-fond (ġewwa muskolu). Injezzjoni ġewwa muskolu tista' twassal għall-injezzjoni skomda.
- Iżżommx u timbuttax il-planger waqt li ddaħhal il-labra fil-ġilda.
- Daħhal il-labra kollha fil-ġilda maqrusa f'angolu bejn 45° u 90° b'azzjoni hafifa u soda. (Ara Fig. E).

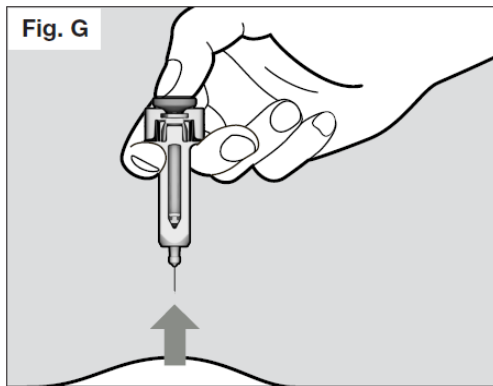


Huwa importanti li tagħzel l-angolu korrett biex tiżgura li l-medikazzjoni tingħata taħt il-ġilda (fit-tessut tax-xaħam), inkella l-injezzjoni tista' twegġa' u l-medikazzjoni tista' ma taħdimx.

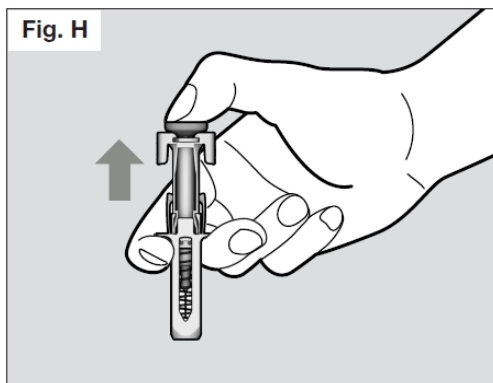
- Imbagħad żomm is-siringa fil-pożizzjoni u erhi l-ġilda maqrusa.
- Injetta l-mediċina kollha bil-mod billi timbotta l-planger s'isfel nett bil-mod. (Ara Fig. F). Għandek tagħfas il-planger s'isfel nett biex tiżgura li tieħu d-doża sħiħa tal-medikazzjoni u biex tiżgura li s-swaba tal-grillu huma mbuttati kompletament lejn il-ġenb. Jekk il-planger ma jkunx magħfus għal kollox il-protezzjoni tal-labra mhux se testendi biex tghatti l-labra wara li titneħħa. Jekk il-labra ma tkunx mgħottija ipproċedi b'attenzjoni, u poġġi s-siringa fil-kontenitur li ma jittaqqabx biex tevita korriment mill-labra.



- Ladarba l-plaġer jiġi mbuttata s'isfel nett, ibqa' għafas 'l isfel fuq il-plaġer biex tiżgura li tiġi injettata l-mediċina kollha qabel tneħhi l-labra mill-ġilda.
- Ibqa' għafas il-plaġer 'l isfel waqt li tneħhi l-labra mill-ġilda bl-istess angolu kif iddahhlet. (Ara Fig. G)
- Jekk wara li ddaħhal il-labra ma tkunx tista' tagħfas il-plaġer, għandek tarmi s-siringa mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża siringa mimlija għal-lest ġdida (għandek tibda mill-ġdid minn Pass 2). Jekk xorta jkollok diffikultà għandek tkellem lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek.



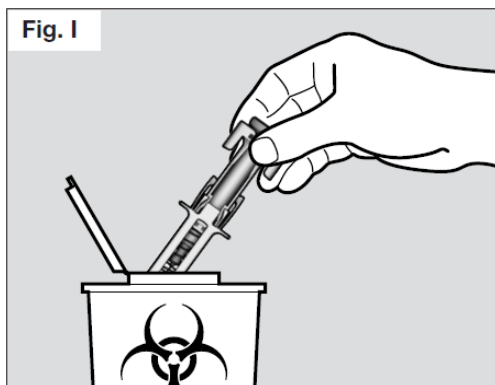
- Ladarba l-labra titneħha kompletament mill-ġilda, tista' terhi l-plaġer, li jippermetti l-protezzjoni tal-labra biex jiproteġi l-labra. (Ara Fig. H)



- Jekk tara qtar ta' demm fis-sit tal-injezzjoni, tista' tagħfas biċċa tajjar jew garża sterili fuq is-sit tal-injezzjoni għal madwar 10 sekondi.
- M'għandekx togħrok is-sit tal-injezzjoni.

Pass 7. Armi s-siringa

- Tippruvax terga ' tghatti s-siringa bl-għatu.
- Armi s-siringi użati f'kontenitur li ma jittaqqabx jew f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu . Jekk m'għandekx wiehed staqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek għal tagħrif dwar fejn tista' tikseb kontenitur għall-“oġġetti li jaqtgħu” jew liema tipi ohra ta' kontenituri li ma jittaqqabx tista' tuża biex tarmi s-siringi użati tiegħek b'mod sikur. (Ara Fig. I)



Iċċekkja mal-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-istruzzjonijiet dwar il-mod korrett kif għandek tarmi s-siringi użati tiegħek. Jista' jkun hemm ligijiet lokali jew tal-istat dwar kif għandek tarmi siringi użati.

M'għandekx tarmi siringi użati jew il-kontenitur li ma jittaqqabx mal-iskart domestiku u m'għandekx tirriċiklhom.

- Armi l-kontenitur mimli kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-ispizjar tiegħek.
- Dejjem zomm il-kontenitur li ma jittaqqabx fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Parir lill-pazjent dwar reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (maghrufa wkoll bhala anafilassi, jekk severi)

Jekk tiżviluppa sintomi bħal, iżda mhux limitati għal raxx tal-ġilda, ħakk, tkexkix ta' bard, nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien jew griżmejn, ugiġħ fis-sider, tharhir, diffikultà biex tieħu n-nifs jew biex tibla' jew thoss sturdament jew hass hazin fi kwalunkwe hin waqt li ma tkunx fil-klinika, waqt jew wara injezzjoni ta' RoACTEMRA, għandek tfittex trattament ta' emerġenza immedjatament.

Parir lill-pazjent dwar l-identifikazzjoni bikrija u t-trattament biex jiġi limitat ir-riskju ta' infezzjoni serja

Kun attent/a għall-ewwel sinjali ta' infezzjoni bħal:

- ugiġħ fil-ġisem, deni, tkexkix ta' bard
- sogħla, skumdità/tagħfis fis-sider, qtugħ ta' nifs
- ħmura, shana, nefha mhux tas-soltu tal-ġilda jew tal-ġogi
- ugiġħ/sensittività addominali u/jew bidla fil-funzjoni tal-musrana

Ċempel lit-tabib tiegħek u fittex attenzjoni medika minnufih jekk taħseb li tista' tkun qed tiżviluppa infezzjoni.

Jekk għandek xi thassib jew mistoqsijiet dwar is-siringa tiegħek, ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew lill-ispizjar tiegħek għall-ghajnuna.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

RoActemra 162 mg, soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest (ACTPen®) tocilizumab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Barra dan il-fuljett, inti se tingħata **Kartuna ta' Twissija għall-Pazjent**, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek tkun taf dwarha qabel u waqt it-trattament b'RoActemra.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum RoActemra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża RoActemra
3. Kif għandek tuża RoActemra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen RoActemra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum RoActemra u għalxiex jintuża

RoActemra fih is-sustanza attiva tocilizumab, li hija proteina magħmula minn ċelluli immuni speċifiċi (antikorp monoklonali), li timblokka l-azzjoni ta' proteina speċifika (ċitokina) imsejha interleukin-6. Din il-proteina hija nvoluta fi proċessi infjammatorji tal-gisem, u jekk tiġi mblukkata tista' tnaqqas l-infjammazzjoni fil-gisem tiegħek. RoActemra jintuża biex jittratta:

- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*), attiva, moderata sa severa**, marda awtoimmuni, jekk terapiji preċedenti ma ħadmux tajjeb biżżejjed.
- **adulti b'artrite rewmatojde (RA - *rheumatoid arthritis*) severa, attiva u progressiva**, li ma kinux ittrattati qabel b'methotrexate.

RoActemra jgħin inaqas sintomi bħal uġiġh u nefha fil-gogi tiegħek u jista' wkoll ittejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet ta' kuljum. RoActemra inwtera li jittardja l-ħsara fil-kartilagħni u l-għadam tal-gogi ikkawżata mill-marda u jtejjeb il-hila tiegħek li twettaq attivitajiet normali ta' kuljum.

RoActemra ġeneralment jingħata flimkien ma' medicina oħra għal RA li tissejjah methotrexate. Madankollu, RoActemra jista' jingħata waħdu jekk it-tabib tiegħek jiddetermina li l-methotrexate mhux adattat.

- **adulti b'marda tal-arterji msejha artrite taċ-ċelluli ġganti (GCA - *giant cell arteritis*)**, ikkawżata minn infjammazzjoni tal-akbar arterji tal-gisem, speċjalment daww li jipprovdu demm lir-ras u l-għonq. Sintomi jinkludu wġiġh ta' ras, gheja u wġiġh fix-xedaq. L-effetti jistgħu jinkludu puplesiji u għama.

RoActemra jista' jnaqqas l-uġiġh u n-nefha fl-arterji u l-vini f'rasek, f'għonqok u f'dirgħajk.

GCA ta' spiss hija ttrattata b'medicini msejha sterojdi. Is-soltu dawn huma effettivi, iżda jista' jkollhom effetti sekondarji jekk jintużaw f'dożi għoljin għal żmien twil. Tnaqqis fid-doża ta' sterojdi

jista' jwassal ukoll għal rikaduta ta' GCA. Iż-zieda ta' RoActemra mat-trattament ifisser li l-isterojdi jistgħu jintużaw għal żmien iqsar, waqt li l-GCA xorta tigi kkontrollata.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika sistemika fil-minorenni (sJIA - systemic juvenile idiopathic arthritis) attiva**, marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar kif ukoll deni u raxx.

RoActemra jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' sJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

- **tfal u adolexxenti, b'età minn 12-il sena 'l fuq, b'artrite idjopatika poliartikolari fil-minorenni (pJIA - polyarticular juvenile idiopathic arthritis) attiva**. Din hija marda infjammatorja li tikkawża wġiġh u nefha f'gog wiehed jew aktar.

RoActemra jintuża biex itejjeb is-sintomi ta' pJIA. Jista' jingħata flimkien ma' methotrexate jew waħdu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża RoActemra

Tużax RoActemra

- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tieħu hsieb allergiċi għal tocilizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti jew pazjent tifel/tifla li inti tieħu hsieb għandkom infezzjoni attiva severa.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, għid lil tabib. Tużax RoActemra.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża RoActemra.

- Jekk ikollok **reazzjonijiet allergiċi** bħal tghafis f'sidrek, tharhir, sturdament qawwi jew mejt, nefha tax-xofftejn, ilsien, wiċċ jew hakk, horriqija jew raxx fil-gilda waqt jew wara l-injezzjoni, **għid lit-tabib tiegħek immedjament**.
- Tihux id-doża li jmiss qabel tgharraf lit-tabib tiegħek U t-tabib tiegħek jgħidlek biex tieħu d-doża li jmiss jekk kellek xi sintomi ta' reazzjoni allergika wara l-għoti ta' RoActemra.
- Jekk għandek kwalunkwe tip ta' **infezzjoni**, ta' żmien qasir jew fit-tul, jew jekk ikollok infezzjonijiet ta' spiss. Jekk thossok ma tflahx **għid lit-tabib tiegħek immedjament**. RoActemra jista' jnaqqas l-abilità tal-gisem tiegħek li jirreagi għall-infezzjonijiet u jista' jaggrava infezzjoni eżistenti jew iżid ir-riskju li taqbdok infezzjoni ġdida.
- Jekk kellek **tuberkulosi**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tibda RoActemra, it-tabib se jiċċekkja għal sinjali u sintomi ta' tuberkulosi. Jekk sintomi ta' tuberkulosi (soghla persistenti, telf ta' piż, telqa, deni hafif) jew kwalunkwe infezzjoni oħra jidher waqt jew wara t-terapija għid lit-tabib tiegħek immedjament.
- Jekk kellek **ulċeri intestinali** jew **divertikulite**, għid lit-tabib tiegħek. Is-sintomi jinkludu ugiġh addominali u tibdil bla spjegazzjoni fil-mod kif jahdmu l-imsaren, flimkien ma' deni.
- Jekk għandek **mard fil-fwied**, għid lit-tabib tiegħek. Qabel ma tuża RoActemra, it-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demem biex ikejjel il-funzjoni tal-fwied tiegħek.

- **Jekk xi pazjent kien imlaqqam reċentement**, jew qed jippjana li titlaqqam, għid lit-tabib tiegħek. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu aġġornati bit-tilqim kollu tagħhom qabel ma jibdew trattament b'RoActemra. Certu tipi ta' tilqim m'għandhomx jinghataw waqt li wiehed ikun qed jirċievi RoActemra.

- Jekk għandek il-**marda tal-kanċer**, għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk tistax tinghata RoActemra.

- Jekk għandek **fatturi ta' riskju kardjovaskulari** bhal pressjoni għolja u livelli għolja ta' kolesterol, għid lit-tabib tiegħek. Dawn il-fatturi jeħtieġ li jiġu mmonitorjati waqt li tkun qed tirċievi RoActemra.

- Jekk għandek **problemi moderati sa severi fil-funzjoni tal-kliewi**, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak.

- Jekk għandek **uġiġh ta' ras persistenti**.

Qabel ma tirċievi RoActemra it-tabib tiegħek se jagħmillek test tad-demem biex jara jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod fid-demem, għadd baxx ta' plejtlits jew livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied.

Tfal u adolexxenti

Il-pinna mimlija għal-lest ta' RoActemra (ACTPen®) mhix rakkomandata għall-użu fi tfal taħt it-12-il sena. RoActemra m'għandux jinghata lil tfal b'sJIA li jiżnu inqas minn 10 kg.

Jekk tifel jew tifla jkollhom passat ta' **sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi** (attivazzjoni u proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' ċelluli speċifiċi tad-demem), għid lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jkollu jiddeċiedi jekk dawn jistgħux jinghataw RoActemra xorta waħda.

Mediċini oħra u RoActemra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra. RoActemra jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u d-doża ta' dawn għandu mnejn tkun teħtieġ aġġustament. Jekk qed tuża mediċini li fihom xi wiehed minn dawn is-sustanzi attivi, **għid lit-tabib tiegħek**:

- methylprednisolone, dexamethasone, użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni
- simvastatin jew atorvastatin, użati biex inaqqsu l-livelli tal-kolesterol
- imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (eż. amlodipine), użati għat-trattament ta' pressjoni għolja
- theophylline, użat għat-trattament tal-ażżma
- warfarin jew phenprocoumon, użati bħala sustanzi li jraqqu d-demem
- phenytoin, użat għat-trattament ta' konvulżjonijiet
- ciclosporin, użat biex irazzan s-sistema immuni tiegħek waqt trapjanti ta' organi
- benzodiazepines (eż. temazepam), użati biex itaffu l-ansjetà

Minhabba nuqqas ta' esperjenza klinika, RoActemra mhux rakkomandat għall-użu flimkien ma' mediċini bijoloġiċi oħra għat-trattament ta' RA, sJIA, pJIA, jew GCA.

Tqala, treddiġ u fertilità

RoActemra m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, kellek lit-tabib tiegħek.

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

Waqf it-treddiġ jekk se tinghata RoActemra, u kellek lit-tabib tiegħek. Ħalli spazju ta' mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar trattament tiegħek qabel tibda tredda'. Mhux magħruf jekk RoActemra jgħaddix fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina tista' tikkawza sturdament. Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni.

3. Kif ghandek tuza RoActemra

Dejjem ghandek tuza din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek. Iccekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-trattament se jigi preskritt u jinbeda minn professjonisti tal-kura tas-sahha b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament ta' RA, sJIA, pJIA jew GCA.

Id-doza rakkomandata

Id-doza ghal RA jew GCA ghall-adulti kollha hija 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija ghal-lest wahda) moghtija darba kull gimgha.

Adolexxenti b'sJIA (ta' eta minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doza tas-soltu ta' RoActemra tiddependi mill-piz tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jizen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija ghal-lest wahda), darba kull gimaghtejn
- Jekk il-pazjent jizen **30 kg jew aktar**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija ghal-lest wahda), darba kull gimgha

Il-pinna mimlija ghal-lest m'ghandhiex tintuza biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

Adolexxenti b'pJIA (ta' eta minn 12-il sena 'l fuq)

Id-doza tas-soltu ta' RoActemra tiddependi mill-piz tal-pazjent.

- Jekk il-pazjent jizen **inqas minn 30 kg**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija ghal-lest wahda), **darba kull 3 gimghat**
- Jekk il-pazjent jizen **30 kg jew aktar**: id-doza hija ta' 162 mg (il-kontenut ta' pinna mimlija ghal-lest wahda), **darba kull gimaghtejn.**

Il-pinna mimlija ghal-lest m'ghandhiex tintuza biex tittratta tfal ta' inqas minn 12-il sena.

RoActemra jinghata permezz ta' injezzjoni taht il-gilda. Fil-bidu, it-tabib jew l-infermier tieghek jistghu jinnettaw RoActemra (ACTPen®). Madankollu, it-tabib tieghek jista' jiddeciedi li inti tista' tinjetta RoActemra inti stess. F'dan il-każ inti se tinghata tahrig dwar kif tinjetta RoActemra inti stess. Il-ġenituri u l-persuni li jiehd u hsieb lill-pazjent se jinghataw tahrig dwar kif jinnettaw RoActemra ghal pazjenti li ma jistghux jinnettaw lilhom infushom.

Kellem lit-tabib tieghek jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar kif taghti injezzjoni lilek innifsek jew lill-pazjent adolexxent li tiehu hsieb. Inti se ssib "Istruzzjonijiet dwar l-ghoti" dettaljati fl-ahhar ta' dan il-fuljett.

Jekk tuza RoActemra aktar milli suppost

Peress li RoActemra jinghata f'pinna mimlija ghal-lest wahda, mhux mistenni li tigi moghti zzejjed. Madankollu jekk inti inkwetat(a), kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.

Jekk adult b'RA jew GCA jew adolexxent b'sJIA jaqbez jew jinsa doza

Huwa importanti hafna li tuza RoActemra ezatt kif preskritt mit-tabib tieghek. Zomm nota tad-doza li jmiss.

- Jekk tinsa tiehu d-doza ta' kull gimgha tieghek fi zmien 7 ijiem, hu d-doza tieghek fil-jum skedat li jmiss.
- Jekk tinsa tiehu d-doza ta' kull gimaghtejn tieghek fi zmien 7 ijiem, injetta d-doza malli tiftakar u hu d-doza li jmiss tieghek fil-hin regolari skedat tieghek.

- Jekk tinsa tiehu d-doża tiegħek ta' kull ġimgħa jew ta' kull ġimagħtejn b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert(a) meta għandek tinjetta RoActemra, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk adolexxent b'pJIA jaqbeż jew jinsa doża

Huwa importanti hafna li tuża RoActemra eżatt kif preskritt mit-tabib. Żomm nota tad-doża li jmiss.

- Jekk doża tinqabeż b'inqas minn 7 ijiem, injetta doża malli tiftakar u agħti d-doża li jkun imiss fil-hin regolari skedat.
- Jekk doża tinqabeż b'aktar minn 7 ijiem, jew jekk ma tkunx ċert(a) meta għandek tinjetta RoActemra, ċempel lit-tabib jew lill-ispizjar.

Jekk tieqaf tuża RoActemra

M'għandekx tieqaf tuża RoActemra qabel ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, RoActemra jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarja jistgħu jseħħu 3 xhur jew aktar wara l-aħħar doża tiegħek ta' RoActemra.

Effetti sekondarji serji possibbli: għid lil tabib minnufih.

Dawn huma komuni: dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 10

Reazzjonijiet allergiċi waqt jew wara injezzjoni:

- diffikultà biex tiehu n-nifs, tagħfis fis-sider jew mejt
- raxx, ħakk, ħorriqija, nefha tax-xufftejn, ilsien jew wiċċ

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **immedjatement**.

Sinjali ta' infezzjonijiet serji:

- deni u sirdat
- infafet fil-ħalq jew fuq il-ġilda
- uġiġħ fl-istonku

Sinjali u sintomi ta' tossiċità fil-fwied

Dawn jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 1,000

- għeja
- uġiġħ addominali
- suffejra (sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn, għid lit-tabib tiegħek **malajr kemm jista' jkun**.

Effetti sekondarji komuni hafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw wiehed minn kull 10 pazjenti jew aktar

- infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq b'sintomi tipiċi bħal sogħla, imnieher imblukkat, imnieher inixxi, griżmejn juġġħu u uġiġħ ta' ras
- livelli għoljin ta' xaħam fid-dem (kolesterol)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Effetti sekundarji komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10

- infezzjoni fil-pulmun (pnewmonja)
- ħruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster)
- ponot tad-deni (herpes simplex orali), infafet
- infezzjoni fil-ġilda (ċellulite) xi kultant bid-deni u tkexxix ta' bard
- raxx u ħakk, ħorriqija
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- infezzjoni fl-ġhajnejn (konguntivite)
- uġiġħ ta' ras, sturdament, pressjoni għolja
- ulċerazzjoni fil-ħalq, uġiġħ fl-istonku
- żamma ta' fluwidu (edima) fil-parti t'isfel tar-riglejn, żieda fil-piż
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm kif muri mit-testijiet tad-demmm (newtropenija, lewkopenija)
- testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fit-transaminases)
- żjieda fil-bilirubina osservata fit-testijiet tad-demmm
- livelli baxxi ta' fibrinoġen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)

Effetti sekundarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 100

- divertikulite (deni, tqalligh, dijarea, stitikezza, uġiġħ fl-istonku)
- partijiet ħomor u minfuħa fil-ħalq
- livell għoli ta' xaħam fid-demmm (trigliceridi)
- ulċera fl-istonku
- ġebel fil-kliewi
- tirojde li taħdem bil-mod

Effetti sekundarji rari:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 1,000

- sindrome ta' Stevens-Johnson (raxx tal-ġilda, li jista' jwassal għal infafet u tqaxxir severi tal-ġilda)
- Reazzjonijiet Allergiċi Fatali (Anafilassi [fatali])
- infjammazzjoni tal-fwied (epatite), suffeġra

Effetti sekundarji rari ħafna:

Dawn jistgħu jaffettwaw sa pazjent wiehed minn kull 10,000

- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm, ta' ċelluli ħomor tad-demmm u ta' plejtlits fit-testijiet tad-demmm
- insuffiċjenza tal-fwied

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA

Effetti sekundarji fi tfal u adolexxenti b'sJIA jew pJIA ġeneralment huma simili għal dawk fl-adulti. Xi effetti sekundarji jidhru aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti: imnieħer u grizmejn infjammati, uġiġħ ta' ras, dardir (nawsja) u għadd aktar baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.

Rapportar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen RoActemra

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest u fuq il-kartuna (wara EXP). Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C). Tagħmilhiex fil-friza. Ladarba titneħħa mill-frigg, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

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

Il-pinna m'għandhiex tithawwad. Wara li jitneħħa l-għatu l-injezzjoni għandha tinbeda fi żmien 3 minuti, biex tipprevjeni li l-mediċina tinxef u timblokka l-labra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, għandek tarmiha f'kontenitur li ma jittaqqabx u tuża pinna mimlija għal-lest ġdida.

Jekk wara li tagħfas il-buttuna ta' attivazzjoni l-indikatur vjola ma jiċċaqlaqx, għandek tarmi l-pinna mimlija għal-lest f'kontenitur li ma jittaqqabx. **Tippruvax** terġa' tuża l-pinna mimlija għal-lest. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajjnuna.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih RoActemra

- Is-sustanza attiva hi tocilizumab.
Kull pinna mimlija għal-lest fiha 162 mg tocilizumab f'0.9 mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-Histidine, L-Histidine monohydrochloride monohydrate, L-Arginine/L-Arginine hydrochloride, L-Methionine, Polysorbate 80 u Ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher RoActemra u l-kontenut tal-pakkett

RoActemra huwa soluzzjoni għall-injezzjoni. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa kemmxejn fl-isfar.

RoActemra huwa fornut bhala pinna mimlija għal-lest ta' 0.9 mL li fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 162 mg tocilizumab.

Kull pakkett fih 4 pinen mimlija għal-lest **b'pakketti multipli li fihom 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlija għal-lest. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistghu jitpoġġew fis-suq.**

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

X'ghandek bżonn tkun taf biex tuża l-pinna mimlija għal-lest ta' RoActemra (ACTPen) b'mod sikur.

Aqra u segwi l-Istruzzjonijiet għall-Użu li jiġu mal-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek qabel tibda tużaha u kull darba li tixtri/tinghata l-medicina mill-ġdid. Qabel ma tuża l-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA għall-ewwel darba, kun żgur li l-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jurik il-mod it-tajjeb kif għandek tużaha.

Importanti: Żomm il-pinen mimlija għal-lest mhux użati fil-kartuna originali u żommhom fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C. **Tagħmilhomx** fil-friza.

Ladarba titneħħa mill-frigġ, il-pinna mimlija għal-lest tista' tinħażen għal perjodu ta' mhux aktar minn ġimagħtejn f'temperatura ta' 30°C jew inqas. Dejjem żomm il-pinen mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.

- **Tneħħix l-ghatu tal-pinna mimlija għal-lest qabel tkun lest biex tinjetta RoACTEMRA.**
- **Tippruvax iżżarma l-pinna mimlija għal-lest fl-ebda hin.**
- **Terġax tuża l-istess pinna mimlija għal-lest.**
- **Tużax il-pinna mimlija għal-lest minn ġol-hwejjeġ.**
- **Thallix il-pinna mimlija għal-lest waħedha.**
- **Żommha fejn ma tintlahaqx mit-tfal.**

Partijiet tal-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek (Ara Figura A).

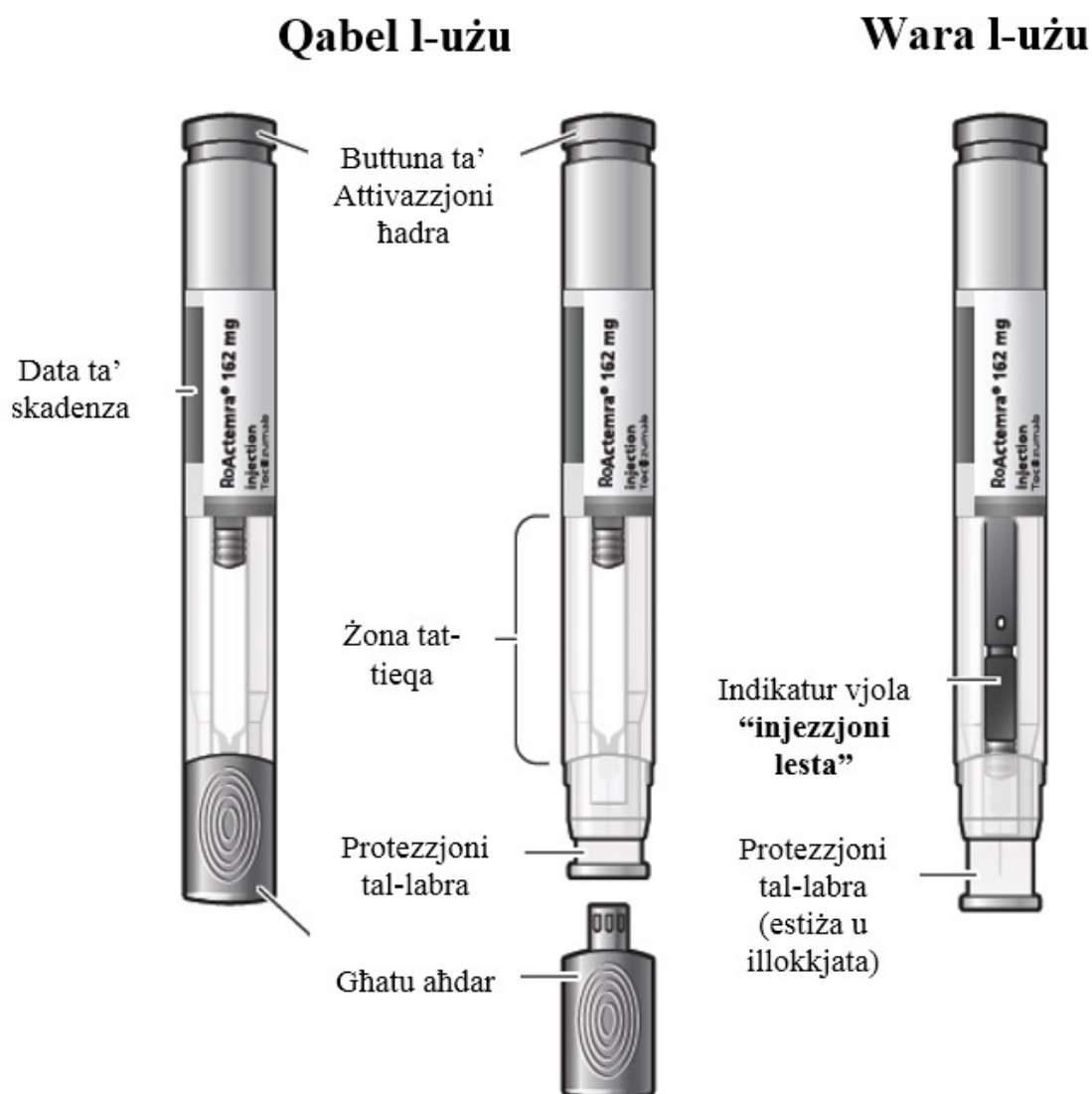


Figura A

Provvisi mehtieġa għall-injezzjoni bl-użu tal-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek (Ara Figura B):

- Pinna mimlija għal-lest waħda ta' RoACTEMRA
- Imselha bl-alkoħol waħda
- Biċċa tajjar jew garża sterili
- Kontenitur li ma jittaqqabx jew kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu għar-rimi sikur tal-ghatu tal-pinna mimlija għal-lest u tal-pinna mimlija għal-lest użata (ara **Pass 4** “**Armi l-pinna mimlija għal-lest**”)



Figura B

Pass 1. Kif tipprepara għall-injezzjoni ta' RoACTEMRA

Sib spazju komdu b'wiċċ nadif u ċatt fejn taħdem.

- Ohroġ il-kaxxa li fiha l-pinna mimlija għal-lest mill-frigġ.
- Jekk se tiftaħ il-kaxxa għall-ewwel darba, iċċekkja biex tiżgura li tkun issigillata tajjeb. **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk il-kaxxa tidher li diġà nfetħet.
- Iċċekkja li l-kaxxa tal-pinna mimlija għal-lest m'għandhiex ħsara. **Tużax** il-pinna mimlija għal-lest ta' RoActemra jekk il-kaxxa tidher li għandha l-ħsara.
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-kaxxa tal-pinna mimlija għal-lest. Tużax** il-pinna mimlija għal-lest jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet għax tista' ma tkunx sikura għall-użu.
- Iftaħ il-kaxxa, u ohroġ pinna waħda mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA li tintuża darba mill-kaxxa.
- Poġġi kwalunkwe pinen mimlija għal-lest li jifdal fil-kaxxa lura fil-frigġ.
- **Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA (Ara Figura A). Tużax** jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet għax tista' ma tkunx sikura għall-użu. Jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet, armi l-pinna mimlija għal-lest b'mod sikur f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u uża waħda ġdida.
- **Iċċekkja l-pinna mimlija għal-lest biex tiżgura li m'għandhiex ħsara.** Tużax il-pinna mimlija għal-lest jekk tidher li għandha l-ħsara jew jekk bi zball waqqajt il-pinna mimlija għal-lest.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest fuq wiċċ nadif u ċatt u halli l-pinna mimlija għal-lest tishon għal 45 minuta biex tkun tista' tilhaq it-temperatura tal-kamra. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tilhaqx it-temperatura tal-kamra, jista' jkun li l-injezzjoni tiegħek tinħass skomda u tista' tieħu aktar żmien biex tinjetta.

- **M'ghandekx** tghaġġel il-proċess biex issaħħan bl-ebda mod, pereżempju billi tuża *microwave* jew billi tpoġġi l-pinna mimlija għal-lest fl-ilma shun.
- **Thallix** il-pinna mimlija għal-lest tishon f' dawl tax-xemx dirett.

Tneħħix l-għatu aħdar waqt li thalli l-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek biex tilhaq it-temperatura tal-kamra.

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek bl-għatu l-aħdar jipponta 'l isfel (**Ara Figura C**).

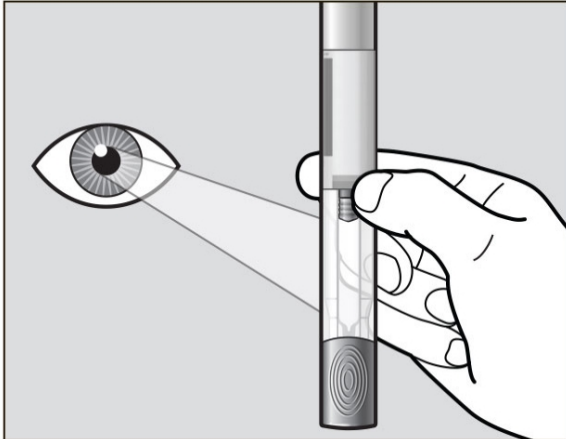


Figura C

- Hares fil-parti ċara tat-Tieqa. Iċċekkja l-likwidu fil-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA (**Ara Figura C**). Għandu jkun ċar u bla kulur sa isfar ċar. **Tinjettax** RoACTEMRA jekk il-likwidu jkun imċajpar, bidel il-kulur, jew ikollu ċapep jew frak fih għaliex jista' ma jkunx sikur għall-użu. Armi l-pinna mimlija għal-lest b' mod sikur f' kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u uża waħda ġdida.
- Aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma.

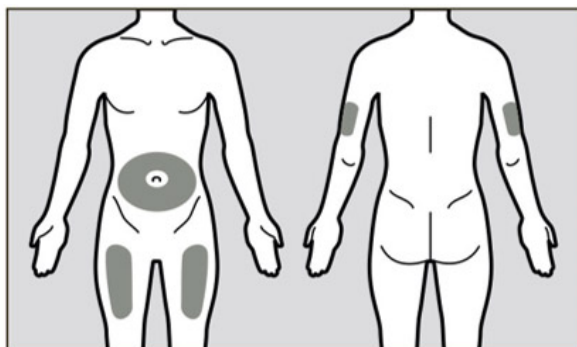
Pass 2. Aghżel u Pprepara Sit għall-Injezzjoni

Aghżel Sit għall-Injezzjoni

- Is-siti rakkomandati għall-injezzjoni huma l-parti ta' quddiem tal-koxxa jew tal-addome tiegħek, minbarra ż-zona ta' 2 pulzieri (5 centimetri) madwar iż-żokkra tiegħek (**Ara Figura D**).
- Jekk l-injezzjoni se tingħatalek minn persuna li tiegħu hsiebek, tista' tintuża ukoll il-parti ta' fuq ta' dirgħajk. Tippruvax tuża l-parti ta' fuq tad-driegħ waħdek (**Ara Figura D**).

Biddel is-Sit tal-Injezzjoni

- Aghżel sit tal-injezzjoni differenti għal kull injezzjoni ġdida mill-inqas pulzier (2.5cm) bogħod miż-zona li injettajt fiha l-aħħar.
- Tinjettax go għazziet, ċikatrici, tbengil, jew żoni fejn il-gilda tkun tuġġha, ħamra, iebsa jew mhux intatta.



quddiem

wara

■ = siti tal-injezzjoni

Figura D

Ipprepara s-Sit tal-Injezzjoni

- Imsah is-sit tal-injezzjoni b'imselha bl-alkohol permezz ta' moviment ċirkolari u halliha tinxef waħedha biex tnaqqas iċ-ċans li taqbdok infezzjoni. **Tergax tmiss** is-sit tal-injezzjoni qabel tagħti l-injezzjoni.
- **Trewwahx u tonfohx** fuq iż-żona nadifa.

Pass 3. Injetta RoACTEMRA

- Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA b'mod sod b'id waħda. Neħhi l-għatu l-aħdar bl-id l-oħra billi ddawwar u tiġbed (**Ara Figura E**). L-għatu aħdar fih tubu tal-metall laxk.
- Jekk ma tkunx tista' tneħhi l-għatu aħdar, għandek tistaqsi lill-persuna li tiegħu hsiebek għall-għajjnuna jew ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

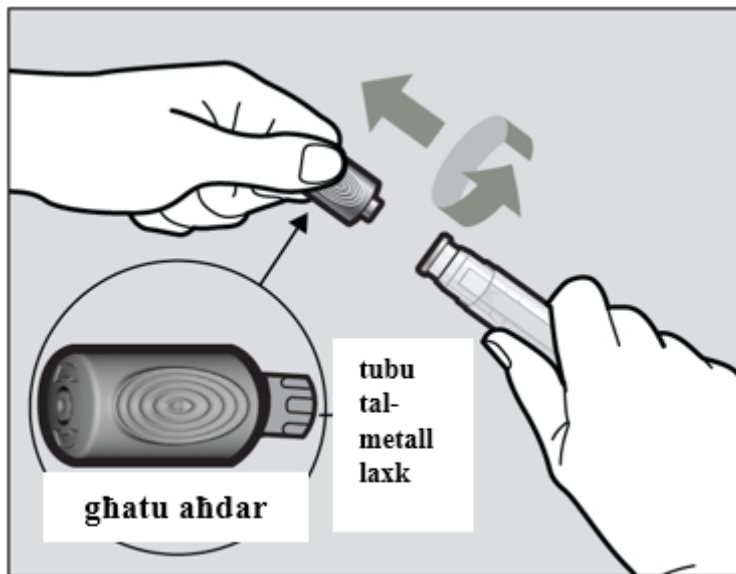


Figura E

Importanti: Biex tevita li bi żball titnigges bil-labra, tmissx il-protezzjoni tal-labra li tinsab fit-tarf tal-pinna mimlija għal-lest taħt iż-żona tat-Tieqa (ara Figura A).

- Armi l-għatu aħdar f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu.
- Wara li tneħhi l-għatu aħdar, il-pinna mimlija għal-lest hija lesta biex tintuza. Jekk il-pinna mimlija għal-lest ma tintużax fi żmien 3 minuti wara li jitneħħa l-għatu, il-pinna mimlija għal-lest għandha tintrema fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u għandha tintuza pinna mimlija għal-lest ġdida.
- Qatt m'għandek terġa' twaħħal l-għatu aħdar wara li jitneħħa.
- Żomm il-pinna mimlija għal-lest b'mod komdu f'id waħda mill-parti ta' fuq, sabiex tkun tista' tara iż-żona tat-Tieqa tal-pinna mimlija għal-lest (**Ara Figura F**).

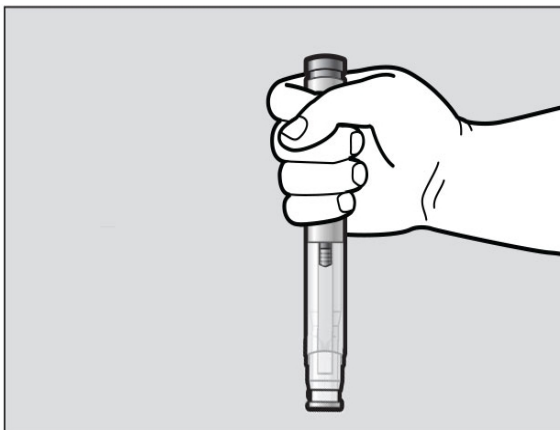


Figura F

- Uża idek l-oħra biex b'mod ġentili toqros iż-żona tal-ġilda li tkun naddaft, biex tipprepara sit għall-injezzjoni sod (**Ara Figura G**). Il-pinna mimlija għal-lest tehtieg sit għall-injezzjoni sod biex tiġi attivata sewwa.
- Li toqros il-ġilda huwa importanti biex tkun ċert li tinjetta taħt il-ġilda (f'tessut xaħmi) iżda mhux aktar fil-fond (f'muskolu). Injezzjoni f'muskolu tista' tikkawża li l-injezzjoni tinħass skomda.

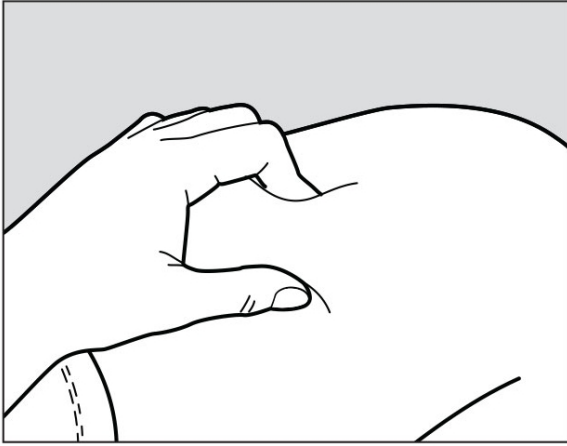


Figura G

- Għalissa **tagħfasx** il-buttuna ta' attivazzjoni hadra.
- Poġġi l-protezzjoni tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest f'angolu ta' 90° mal-ġilda maqrusa tiegħek (**Ara Figura H**).
- Huwa importanti li tuża l-angolu korrett biex tiżgura li l-medicina titwassal taħt il-ġilda (f'tessut xaħmi), inkella l-injezzjoni tista' twegġa' u l-medicina tista' ma taħdimx.

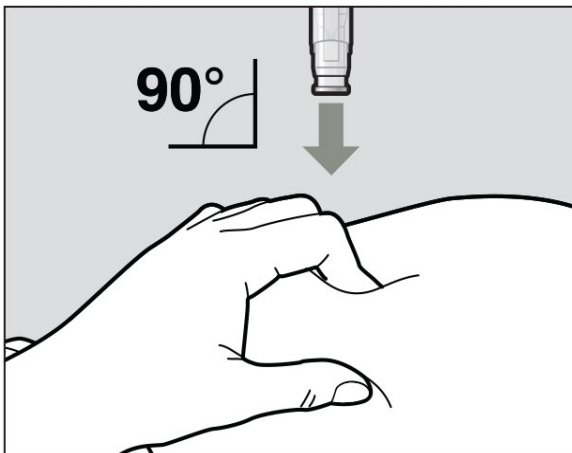


Figura H

- Biex tuża l-pinna mimlija għal-lest, l-ewwel trid tiftaħ il-buttuna ta' Attivazzjoni hadra.
- Sabiex ma tibqax imsakkra, aghfas il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod mal-ġilda maqrusa tiegħek sakemm il-protezzjoni tal-labra tiġi mbuttata kollha 'l ġewwa (**Ara Figura I**).

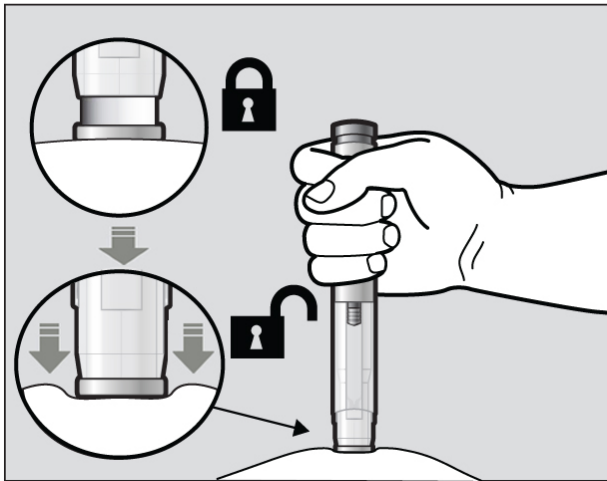


Figura I

- Ibqa' żomm il-protezzjoni tal-labra mbuttata 'l ġewwa.
- Jekk ma żzommx il-protezzjoni tal-labra kompletament magħfusa mal-ġilda, il-buttuna ta' Attivazzjoni ħadra mhux se taħdem.
- Kompli oqros il-ġilda waqt li żzomm il-pinna mimlija għal-lest f'postha.
- Aghfas il-buttuna ta' Attivazzjoni ħadra biex tibda l-injezzjoni. Hoss ta' "klikk" jindika li l-injezzjoni bdiet. Żomm il-buttuna ħadra magħfusa 'l ġewwa u kompli żomm il-pinna mimlija għal-lest magħfusa sewwa mal-ġilda tiegħek (**Ara Figura J**). Jekk ma tistax tibda l-injezzjoni għandek tistaqsi għall-ġhajjnuna tal-persuna li tiehu hsiebek jew ikkuntattja lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.



Figura J

- L-indikatur vjola se jimxi tul iż-żona tat-Tieqa waqt l-injezzjoni (**Ara Figura K**).
- Segwi l-indikatur vjola sakemm jieqaf jicċaqlaq biex tkun żgur li tiġi injettata d-doża sħiħa ta' medikazzjoni.

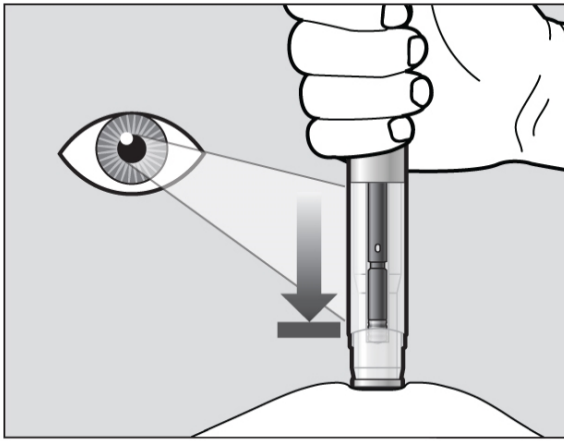


Figure K

- L-injezzjoni tista' tieġu sa **10 sekondi**.
- Tista' tisma' "klikk" oħra waqt l-injezzjoni iżda għandek tkompli żżomm il-pinna mimlija għal-lest magħfusa sew mal-ġilda tiegħek sakemm l-indikatur vjola jieqaf jiċċaqlaq.
- Meta l-indikatur vjola ikun waqaf jiċċaqlaq, itlaq il-buttuna ħadra. Iġbed il-pinna mimlija għal-lest dritt 'il fuq mis-sit tal-injezzjoni f'angolu ta' 90° biex tneħħi l-labra mill-ġilda. Wara dan il-protezzjoni tal-labra toħroġ 'il barra u tissakka f'potha biex tgħatti l-labra (**Ara Figura L**).

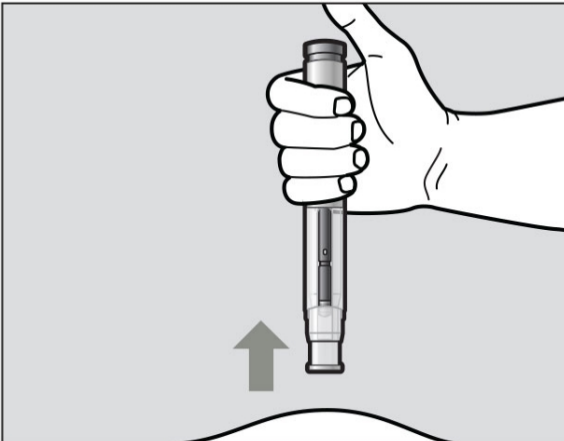


Figura L

- Iċċekkja ż-żona tat-Tieqa biex tara li tkun mimlija bl-indikatur vjola (**Ara Figura L**).
- Jekk iż-żona tat-Tieqa ma tkunx mimlija bl-indikatur vjola:
- Il-protezzjoni tal-labra tista' ma tkunx issakkret. **Tmissx** il-protezzjoni tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest, għax tista' titnigges bil-labra. Jekk il-labra mhix mgħottija, b'attenzjoni poġġi l-pinna mimlija għal-lest fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu biex tevita kwalunkwe korriment bil-labra.
- Jista' jkun li ma rċivejtx id-doża sħiħa tiegħek ta' RoACTEMRA. **Tippruvax terġa' tuża** l-pinna mimlija għal-lest. Tirrepetix l-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest oħra. Ċempel lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek għall-għajjnuna.

Wara l-Injezzjoni

- Jista' jkun hemm ftit demm fis-sit tal-injezzjoni. Tista' tagħfas biċċa tajjara jew garża fuq is-sit tal-injezzjoni.
- **M'għandekx** toghrok is-sit tal-injezzjoni.
- Jekk meħtieġ, tista' tgħatti s-sit tal-injezzjoni b'faxxa żgħira.

Pass 4. Armi l-pinna mimlija għal-lest

- Il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA m'għandhiex terġa' tintuża.
- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest użata fil-kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu tiegħek (ara "**Kif narmi pinen mimlija għal-lest użati?**")
- **Terġax** tgħatti l-pinna mimlija għal-lest bl-għatu.

- Jekk l-injezzjoni tiegħek tinghata minn persuna ohra, din il-persuna trid toqghod attenta wkoll meta tohroġ il-pinna mimlija għal-lest u meta tarmiha biex tevita li bi żball titnigges bil-labra u tghaddi xi infezzjoni.

Kif narmi pinen mimlija għal-lest użati?

- Poġġi l-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA użata tiegħek u l-ghatu aħdar f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu minnufih wara l-użu (Ara Figura M).
- M'għandekx tarmi l-pinna mimlija għal-lest u l-ghatu aħdar mal-iskart domestiku u tirriċiklahomx.



Figura M

- Armi l-kontenitur mimli kif avżat mill-fornitur tal-kura tas-saħħa jew mill-ispizjar tiegħek.
- Dejjem żomm il-kontenitur li ma jittaqqabx fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Żomm il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA u l-kontenitur li tarmi fih fejn ma jintlaħqux mit-tfal.

Irreġistra l-injezzjoni tiegħek

- Ikteb id-data, il-ħin u l-parti speċifika tal-ġisem tiegħek fejn int injettajt lilek innifsek. Jista' jkun utli ukoll li tikteb xi mistoqsijiet jew thassib dwar l-injezzjoni biex tkun tista' tistaqsi lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet jew thassib dwar il-pinna mimlija għal-lest ta' RoACTEMRA tiegħek, kellek lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek familjari ma' RoACTEMRA.