

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu*

Każda fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu* w 4 mL (20 mg/mL).

Każda fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu* w 10 mL (20 mg/mL).

Każda fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu* w 20 mL (20 mg/mL).

*humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka 80 mg zawiera 0,10 mmol (2,21 mg) sodu.

Każda fiolka 200 mg zawiera 0,20 mmol (4,43 mg) sodu.

Każda fiolka 400 mg zawiera 0,39 mmol (8,85 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

Produkt ma postać przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonych radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) u osób dorosłych otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.

Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, COVID-19, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zespołu uwalniania cytokin (CRS).

Wszyscy chorzy leczeni produktem leczniczym RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Chorzy na RZS

Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.

Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję (patrz punkt 5.2).

W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g (patrz punkt 5.1).

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

- Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego RoActemra do 4 mg/kg mc. lub przejściowo przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) W przypadkach, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala, można ponownie podać produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc.
> 3 do 5 x GGN (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach, patrz punkt 4.4).	Przejściowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra
> 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem leczniczym RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/l$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC 0,5 do 1	Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/l$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

Pacjenci z COVID-19

Zalecane dawkowanie w leczeniu COVID-19 to pojedynczy 60-minutowy wlew dożylny w dawce 8 mg/kg mc u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających tlenoterapii uzupełniającej lub wentylacji mechanicznej, patrz punkt 5.1. Jeśli kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe nasila się lub nie ulegną poprawie po podaniu pierwszej dawki, może zostać podany jeden dodatkowy wlew produktu leczniczego RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. Odstęp pomiędzy dwoma wlewami powinien wynosić co najmniej 8 godzin.

U osób o masie ciała większej niż 100 kg nie zaleca się podawania dawek przekraczających 800 mg na wlew (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra pacjentom z COVID-19, u których występuje którekolwiek z wymienionych niżej odchyleń w wynikach badań laboratoryjnych:

<u>Rodzaj badania laboratoryjnego</u>	<u>Wartość laboratoryjna</u>	<u>Działanie</u>
Enzymy wątrobowe	>10x GGN	Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	<1 x 10 ⁹ /l	
Liczba płytek krwi	< 50 x 10 ³ /μl	

Zespół uwalniania cytokin (CRS) (dorośli oraz dzieci i młodzież)

Zalecana dawka w leczeniu CRS jest podawana w 60-minutowym wlewie dożylnym i wynosi 8 mg/kg u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg lub 12 mg/kg u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Przy braku klinicznej poprawy w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS po podaniu pierwszej dawki, można podać maksymalnie 3 dodatkowe dawki produktu leczniczego RoActemra. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. Dawki przekraczające 800 mg na wlew nie są zalecane u pacjentów z CRS.

Pacjenci z ciężkim lub zagrażającym życiu CRS mają często cytopenie lub charakteryzują się podwyższoną aktywnością AlAT lub AspAT z powodu zasadniczego procesu nowotworowego, przebytej chemioterapii limfodeplecyjnej lub CRS.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U pacjentów z uMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe Przejsiowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN
> 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10⁹/l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC 0,5 do 1	Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie > 1 x 10 ⁹ /l, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10³/μl)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Dane kliniczne są niewystarczające, aby ocenić wpływ zmniejszenia dawki tocilizumabu na pacjentów z uMIZS, u których wystąpiły nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U pacjentów z wMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS, decyzja o przzerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Prześciowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przzerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10⁹/l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC 0,5 do 1	Prześciowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie do > 1 x 10 ⁹ /l należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Decyzja o przzerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μl)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy liczba płytek krwi wzrośnie do > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

U starszych pacjentów

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów > 65 lat.

Osoby z zaburzoną czynnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z zaburzoną czynnością wątroby

Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy RoActemra należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

Chorzy na RZS, uMIZS, wMIZS, CRS i COVID-19 o masie ciała ≥ 30 kg

Produkt leczniczy RoActemra należy rozcieńczyć do objętości 100 mL za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Chorzy na uMIZS, wMIZS i CRS o masie ciała < 30 kg

Produkt leczniczy RoActemra należy rozcieńczyć do końcowej objętości 50 mL za pomocą jałowego, apirogennego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji związanej z infuzją, należy zmniejszyć prędkość wlewu lub przerwać wlew i natychmiast podać odpowiednie leki lub zastosować leczenie wspomagające, patrz punkt 4.4.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia, z wyjątkiem COVID-19 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.

Chorzy na RZS, wMIZS i uMIZS

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności, w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych otrzymujących leczenie biologiczne, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C – reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (włączając młodsze dzieci z uMIZS i wMIZS, które mają niższą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS i wMIZS, należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, pacjenci chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS, przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórnoo oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Należy pouczyć pacjentów, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu leczniczego RoActemra u chorych na RZS (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być większy i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu sterydy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania produktu leczniczego RoActemra, odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hepatotoksyczność

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem leczniczym RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem

lecznym RoActemra pacjentów z RZS, wMIZS i uMIZS i wyjściową aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times \text{GGN}$.

U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AlAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerwania podawania produktu leczniczego RoActemra w oparciu o aktywności aminotransferaz - patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3-5 \times \text{GGN}$ potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem leczniczym RoActemra.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC (ang. *absolute neutrophil count*) jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu\text{L}$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z RZS, uMIZS i wMIZS oraz wartością ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi - patrz punkt 4.2.

U pacjentów z uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej – patrz punkt 4.2.

Parametry gospodarki lipidowej

U pacjentów leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz triglicerydów (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na terapię lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U chorych na uMIZS, wMIZS i RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu leczniczego RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Złośliwe procesy nowotworowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem leczniczym RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS i wMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u pacjentów z RZS, uMIZS lub wMIZS. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 1,17 mmola (lub 26,55 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki poniżej 1025 mg produktu leczniczego RoActemra zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), czyli uznaje się je za „wolne od sodu”.

Pacjenci z COVID-19

- Skuteczność produktu leczniczego RoActemra nie została ustalona w leczeniu pacjentów z COVID-19, którzy nie mają podwyższonego poziomu CRP, patrz punkt 5.1.
- Produkt leczniczy RoActemra nie powinien być podawany pacjentom z COVID-19, którzy nie otrzymują kortykosteroidów o działaniu układowym, ponieważ nie można wykluczyć wzrostu śmiertelności w tej podgrupie, patrz punkt 5.1.

Zakażenia

U pacjentów z COVID-19 nie należy podawać produktu leczniczego RoActemra, jeśli u pacjentów występuje jednocześnie jakiegokolwiek inne czynne, ciężkie zakażenie. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami lub z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków, cukrzyca, śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować pacjentów do zakażeń.

Hepatotoksyczność

U pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 może występować zwiększona aktywność AlAT lub AspAT. Niewydolność wielonarządowa z zajęciem wątroby jest rozpoznawana jako powikłanie COVID-19 o ciężkim przebiegu. Decyzja o podaniu tocilizumabu powinna być podjęta z rozważeniem potencjalnych korzyści z leczenia COVID-19 i potencjalnych zagrożeń związanych z leczeniem stanu ostrego tocilizumabem. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z COVID-19, u których aktywność AlAT lub AspAT przekracza 10 x GGN. U pacjentów z COVID-19 aktywność AlAT lub AspAT należy monitorować zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną.

Nieprawidłowości hematologiczne

Nie jest zalecane podawanie produktu u pacjentów z COVID-19, u których ANC wynosi $< 1 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^3/\mu l$. Należy monitorować liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi zgodnie z aktualną standardową praktyką kliniczną, patrz punkt 4.2.

Dzieci i młodzież

Pacjenci z uMIZS

Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tocilizumabu u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Równoczesne podanie pojedynczej dawki tocilizumabu wielkości 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem (MTX) w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na MTX.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały wpływu metotreksatu (MTX), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens tocilizumabu.

Ekspresja wątrobowych enzymów kompleksu CYP450 jest hamowana przez cytokiny, takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny. Dlatego też leczenie silnym inhibitorem cytokin, takim jak tocilizumab, może spowodować odwrócenie tej tendencji z następczym zwiększeniem aktywności CYP450.

Badania *in vitro* na hodowli ludzkich hepatocytów wykazały, że IL-6 powoduje zmniejszenie ekspresji enzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP3A4. Tocilizumab normalizuje ekspresję tych enzymów.

W badaniu u chorych na RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu, stężenia symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem należy monitorować chorych przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, warfaryna, fenpropion, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania ($t_{1/2}$), wpływ tocilizumabu na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra oraz do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia spontanicznego poronienia, śmierci zarodka/płodu przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania tocilizumabu do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra należy podejmować mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia produktem leczniczym RoActemra dla pacjentki.

Płodność

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy RoActemra ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD z powodu RZS, uMIZS, wMIZS i CRS) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ pacjentów leczonych tocilizumabem z powodu COVID-19) należało zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zaparcia i zakażenie układu moczowego.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach zgłaszanych w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności malejącej ciężkości.

Chorzy na RZS

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo (badania II, III, IV i V), w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań (patrz punkt 5.1).

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślepą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach (badanie I, III, IV i V) oraz do 2 lat w jednym badaniu (badanie II). W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX lub innym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD), a 288 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślełą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia, hipofibrynogenemia		
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (ze skutkiem śmiertelnym) ^{1, 2,3}
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicydemia	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze		

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka		Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Kamica nerkowa	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości		
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*		

* Łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych (patrz tekst poniżej).

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

³ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane podczas monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie łącznej liczby pacjentów poddanych działaniu TCZ podczas badań klinicznych.

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. razem z lekami z grupy DMARD wynosiła 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie przyjmującej tocilizumab i 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie otrzymującej metotreksat.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wynosiła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę płucną lub pozapłucną, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodiomikozę i zakażenie pneumocystis jiroveci, zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

Zaburzona czynność płuc może zwiększać ryzyko rozwoju zakażeń. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenia płuc oraz zwłóknienia płuc), z których niektóre były zakończone zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych, całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem wynosiła 0,26 na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u leczonych tocilizumabem pierwotnie zgłaszano jako powikłania zapalenia uchyłków jelita, włączając uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, perforację w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, przetokę i ropień.

Reakcje związane z infuzją

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące w ciągu 24 godzin od wlewu preparatu) zgłoszono u 6,9 % pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD i u 5,1 % pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zdarzenia zgłaszane podczas podawania wlewu dożylnego dotyczyły przede wszystkim epizodów nadciśnienia tętniczego; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Zdarzenia te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 8 na 4009 pacjentów, 0,2 %) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem tocilizumabu i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4 %) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego tocilizumabu (patrz punkt 4.4). W okresie po dopuszczeniu do obrotu, zgłoszono wystąpienie reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem podczas leczenia tocilizumabem (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przebadano ogółem 2876 pacjentów pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi. Przeciwciała przeciwko tocilizumabowi stwierdzono u 46 pacjentów (1,6 %), z których w 6 przypadkach współwystępowała medycznie istotna reakcja nadwrażliwości, która u 5 pacjentów stała się przyczyną trwałego przerwania leczenia. U trzydziestu pacjentów (1,1 %) doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 3,4 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w porównaniu do < 0,1 % chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy DMARD. U około połowy pacjentów, u których ANC wynosiła < $1 \times 10^9/l$, zaburzenie to wystąpiło w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ zgłoszono u 0,3 % chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Płytki krwi

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD w porównaniu do <1 % chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy DMARD. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przejściowe zwiększenie aktywności ALAT/AspAT > 3 x górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 2,1 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w porównaniu do 4,9 % chorych przyjmujących metotreksat i u 6,5 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do 1,5 % u chorych przyjmujących placebo w skojarzeniu z DMARD.

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności ALAT / AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4 % pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do 2 x GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej > 2 x GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT/AspAT była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL. Podczas rutynowej oceny parametrów laboratoryjnych u około 24 % pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15 % chorych

obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, rodzaj oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej częstości występowania nowotworów złośliwych w następstwie ekspozycji na tocilizumab. Trwają długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo tocilizumabu.

Reakcje skórne

Rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Stevensa-Johnsona po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Pacjenci z COVID-19

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z COVID-19 była oparta na 3 randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badania ML42528, WA42380 i WA42511). W tych badaniach łącznie 974 pacjentów doświadczyło ekspozycji na produkt leczniczy RoActemra. Zbieranie danych o bezpieczeństwie z badania RECOVERY było ograniczone i nie zostało tu przedstawione.

Poniższe działania niepożądane, wymienione w Tabeli 2 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA zostały stwierdzone na podstawie zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra oraz częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo w zbiorczej populacji uczestniczącej w badaniach klinicznych ML42528, WA42380 i WA42511, u której możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa.

Tabela 2. Wykaz działań niepożądanych¹ zidentyfikowanych w zbiorczej populacji z możliwą do przeprowadzenia oceną bezpieczeństwa, uczestniczącej w badaniach klinicznych z produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z COVID-19²

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zakażenia układu moczowego
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipokaliemia
Zaburzenia psychiczne		Lęk, bezsenność
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcie, biegunka, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

¹ Pacjenci zostali uwzględnieni tylko jeden raz w każdej kategorii, niezależnie od liczby działań

² Obejmuje reakcje uznane za działania niepożądane, zgłaszane w badaniach WA42511, WA42380 i ML42528

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W zbiorczej populacji uczestniczącej w badaniach ML42528, WA42380 i WA42511, dla której możliwe było dokonanie oceny bezpieczeństwa, odsetek zdarzeń będących zakażeniami/ciężkimi

zakażeniami był zrównoważony pomiędzy pacjentami z COVID-19 otrzymującymi tocilizumab (30,3%/18,6%, n=974) a pacjentami z COVID-19 otrzymującymi placebo (32,1%/22,8%, n=483).

Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie terapeutycznej otrzymującej wyjściowo kortykosteroidy o działaniu układowym był spójny z profilem bezpieczeństwa tocilizumabu w całej populacji przedstawionym w Tabeli 2. W tej podgrupie zakażenia i ciężkie zakażenia wystąpiły odpowiednio u 27,8% i 18,1% pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie oraz u 30,5% i 22,9% pacjentów otrzymujących placebo.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Częstość występowania odchyłeń w wynikach badań laboratoryjnych była na ogół podobna u pacjentów z COVID-19, którzy otrzymali jedną lub dwie dawki produktu leczniczego RoActemra podawanego dożylnie w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali placebo w ramach randomizowanych, kontrolowanych placebo badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z pewnymi wyjątkami. Zmniejszenie liczby płytek krwi i granulocytów obojętnochłonnych oraz zwiększenie aktywności AlAT i AspAT występowały częściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra podawany dożylnie w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Pacjenci z uMIZS i wMIZS

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu w populacji u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem wMIZS i uMIZS podsumowano poniżej. Ogólnie, rodzaj działań niepożądanych u chorych na wMIZS i uMIZS były podobny do obserwowanych u chorych na RZS, patrz punkt 4.8.

Działania niepożądane u chorych na wMIZS i uMIZS leczonych tocilizumabem wymieniono poniżej i przedstawiono w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, Odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego działania niepożądanego są oparte na następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 3. Lista działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u chorych na uMIZS i wMIZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Zalecana terminologia	Częstość		
		Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	wMIZS, uMIZS		
	Zapalenie nosa i gardła	wMIZS, uMIZS		
Zaburzenia układu nerwowego				
	Ból głowy	wMIZS	uMIZS	
Zaburzenia żołądka i jelit				
	Nudności		wMIZS	
	Biegunka		wMIZS, uMIZS	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Reakcje związane z infuzją		wMIZS ¹ , uMIZS ²	
Badania diagnostyczne				
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych		wMIZS	
	Neutropenia (Zmniejszenie liczby neutrofilii)	uMIZS	wMIZS	
	Zmniejszenie liczby płytek krwi		uMIZS	wMIZS
	Zwiększenie stężenia cholesterolu		uMIZS	wMIZS

1. Reakcje związane z infuzją u chorych na wMIZS obejmowały między innymi: ból głowy, nudności i niedociśnienie.

2. Reakcje związane z infuzją u chorych na uMIZS obejmowały między innymi: wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, ból stawów i ból głowy.

Chorzy na wMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u chorych na wMIZS oceniano w grupie 188 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. Całkowita ekspozycja na lek wynosiła 184,4 pacjentolat. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów z wMIZS przedstawiono w Tabeli 3. Działania niepożądane u chorych na wMIZS były zbliżone do obserwowanych u chorych na RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8. W porównaniu do populacji dorosłych chorych na RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nudności oraz zmniejszenie liczby neutrofilii zgłaszano częściej u chorych na wMIZS. Zwiększone stężenie cholesterolu rzadziej zgłaszano u chorych na wMIZS niż u dorosłych chorych na RZS.

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń w populacji przyjmującej tocilizumab wynosiła 163,7 zdarzeń na 100 pacjentolat. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń należało zapalenie jamy nosowej i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Wskaźnik ciężkich działań niepożądanych był liczbowo wyższy w grupie pacjentów o masie ciała < 30 kg przyjmujących 10 mg/kg mc. tocilizumabu (12,2 na 100 pacjentolat) w porównaniu do pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg przyjmujących 8 mg/kg mc. tocilizumabu (4,0 na 100 pacjentolat). Częstość występowania zakażeń prowadzących do przerwania leczenia była także liczbowo większa u pacjentów o masie ciała < 30 kg przyjmujących 10 mg/kg mc. tocilizumabu (21,4%) w porównaniu do pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg przyjmujących 8 mg/kg mc. tocilizumabu (7,6%).

Reakcje związane z infuzją

U chorych na uMIZS reakcje związane z infuzją definiowano jako wszystkie zdarzenia występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu. W populacji leczonej tocilizumabem, u 11 pacjentów (5,9%) reakcje związane z infuzją wystąpiły podczas podawania wlewu, a u 38 pacjentów (20,2%) wystąpiły one w ciągu 24 godzin od wlewu. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń występujących w czasie wlewu należał ból głowy, nudności i niedociśnienie, natomiast w ciągu 24 godzin od wlewu najczęściej obserwowano zawroty głowy i niedociśnienie. Działania niepożądane występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu były na ogół zbliżone do obserwowanych u chorych na RZS i uMIZS; patrz punkt 4.8.

Nie zgłoszono żadnych klinicznie istotnych reakcji nadwrażliwości związanych ze stosowaniem tocilizumabu i wymagających przerwania leczenia.

Immunogenność

U 1 pacjenta z grupy o masie ciała < 30 kg, przyjmującego dawkę 10 mg/kg mc. stwierdzono przeciwciała przeciwko tocilizumabowi bez reakcji nadwrażliwości, co spowodowało wycofanie pacjenta z uczestnictwa w badaniu.

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, u 3,7% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$.

Płytki krwi

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, u 1% pacjentów wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi do $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ bez jednoczesnego krwawienia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w populacji przyjmującej tocilizumab, zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u odpowiednio 3,7% i < 1% pacjentów.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w badaniu WA19977 z dożylnym podawaniem produktu leczniczego RoActemra u odpowiednio 3,4% i 10,4% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dL i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dL względem wartości wyjściowych, w dowolnym czasie podczas stosowania leczenia badanego.

Chorzy na uMIZS

Profil bezpieczeństwa dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u chorych na uMIZS oceniano w grupie 112 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. W trwającej 12 tygodni fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślepą próbą 75 pacjentów było leczonych tocilizumabem (8 mg/kg mc. lub 12 mg/kg mc. w zależności od masy ciała). Po 12 tygodniach terapii lub po przejściu na terapię produktem leczniczym RoActemra ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach otwartej fazy przedłużenia badania.

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS i RZS były podobne, patrz punkt 4.8. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na uMIZS przedstawiono w Tabeli 3. W porównaniu do populacji dorosłych chorych na RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, obniżenie liczby neutrofilii, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i biegunka zgłaszano częściej u chorych na uMIZS. Zwiększenie stężenia cholesterolu było zgłaszane rzadziej u chorych na uMIZS niż u dorosłych chorych na RZS.

Zakażenia

W trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanej placebo częstość wszystkich zakażeń wyniosła 344,7 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie produkt leczniczy RoActemra oraz 287,0 zdarzeń na 100 pacjentolat w grupie placebo. W otwartej fazie przedłużenia badania (część II) całkowita częstość zakażeń była podobna, tj. 306,6 zdarzeń na 100 pacjentolat.

W trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanej placebo częstość wszystkich ciężkich zakażeń w grupie pacjentów otrzymujących dożylnie produkt leczniczy RoActemra wyniosła 11,5 na 100 pacjentolat. Po pierwszym roku otwartej fazy przedłużenia badania całkowita częstość ciężkich zakażeń pozostała na stałym poziomie 11,3 na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia były podobne do obserwowanych u chorych na RZS, przy czym dodatkowo stwierdzono ospę wietrzną i zapalenie ucha środkowego.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją definiowano jako zdarzenia występujące w czasie wlewu lub w ciągu 24 godzin od wlewu. W trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanej placebo zdarzenia występujące podczas wlewu stwierdzono u 4% pacjentów otrzymujących tocilizumab. Jedno zdarzenie (obrzęk naczynioruchowy) zostało uznane za ciężkie i zagrażające życiu, a pacjenta wycofano z grupy otrzymującej leczenie w ramach badania.

W czasie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 16% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab i u 5,4% pacjentów z grupy placebo w ciągu 24 godzin po wlewie wystąpiły zdarzenia, które w grupie otrzymującej tocilizumab obejmowały m.in. wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w nadbrzuszu, bóle stawów i bóle głowy. Jedno z tych zdarzeń (pokrzywka), zostało uznane za ciężkie.

Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane ze stosowaniem tocilizumabu i wymagające przerwania leczenia zgłoszono w 1 przypadku spośród 112 pacjentów (< 1%) leczonych tocilizumabem w czasie badania kontrolowanego aż do otwartej fazy badania klinicznego włącznie.

Immunogenność

Na początku badania wszyscy pacjenci (112 osoby) byli badani pod kątem obecności przeciwciał przeciw tocilizumabowi. Przeciwciała przeciw tocilizumabowi stwierdzono u 2 pacjentów, przy czym u jednego z nich wystąpiła reakcja nadwrażliwości, która doprowadziła do wycofania pacjenta z uczestnictwa w badaniu. Częstość powstawania przeciwciał przeciwko tocilizumabowi może być niedoszacowana w związku z interferencją tocilizumabu z metodą oznaczania i wyższymi stężeniami tocilizumabu obserwowanymi u dzieci w porównaniu z dorosłymi pacjentami.

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 7% pacjentów otrzymujących tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$; w grupie placebo nie stwierdzono żadnych spadków.

W otwartej fazie przedłużenia badania, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 15% pacjentów otrzymujących tocilizumab.

Płytki krwi

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 3% pacjentów otrzymujących placebo i u 1% pacjentów otrzymujących tocilizumab wystąpiło zmniejszenie liczby płytek krwi do $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

W otwartej fazie przedłużenia badania zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$ wystąpiło u 3% pacjentów otrzymujących tocilizumab i nie towarzyszyły temu krwawienia.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie trwającej 12 tygodni fazie kontrolowanej badania, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 5 i 3% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab, a w grupie placebo u 0% pacjentów.

W otwartej fazie przedłużenia badania zwiększenie aktywności ALAT i AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 12 i 4% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab.

Immunoglobulina G

Stężenia immunoglobuliny G (IgG) ulegają zmniejszeniu w trakcie leczenia. Spadek stężenia do dolnej granicy normy wystąpił u 15 pacjentów w pewnym momencie badania.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej (badanie WA18221) odpowiednio u 13,4% i 33,3% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dL i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dL względem wartości wyjściowych, w dowolnym momencie stosowania leczenia badanego.

W otwartej fazie przedłużenia badania (badanie WA18221) odpowiednio u 13,2% i 27,7% pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia cholesterolu LDL do ≥ 130 mg/dL i cholesterolu całkowitego do ≥ 200 mg/dL względem wartości wyjściowych, w dowolnym momencie stosowania leczenia badanego.

Pacjenci z CRS

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu CRS było oceniane w retrospektywnej analizie danych z badań klinicznych, w których 51 pacjentów leczono tocilizumabem podawanym we wlewie dożylnym w dawce 8 mg/kg (12 mg/kg u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg) z dodatkową wysoką dawką kortykosteroidów lub bez dodatkowej wysokiej dawki kortykosteroidów, z powodu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS indukowanego terapią z komórkami i T CAR. Mediana liczby podanych dawek tocilizumabu wynosiła 1 (zakres: 1-4 dawek).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania tocilizumabu są ograniczone. Zgłoszono jedno zdarzenie przypadkowego przedawkowania, w którym chory ze szpiczakiem mnogim otrzymał pojedynczą dawkę w wysokości 40 mg/kg mc. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

U zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę w wysokości do 28 mg/kg mc. nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek wystąpiła neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki leczniczej.

Dzieci i młodzież

Nie odnotowano przypadku przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07

Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja

hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RZS leczonych tocilizumabem obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia osocznego amyloidu A (SAA) i fibrynogeny. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez tocilizumab działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych tocilizumabem stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca trwania leczenia.

U zdrowych ochotników, którym podano tocilizumab w dawce od 2 do 28 mg/kg mc., 3 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych na RZS zaobserwowano podobny sposób zmian liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu tocilizumabu (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z COVID-19, którym podano dożylnie jedną dawkę tocilizumabu 8 mg/kg mc. zmniejszenie stężenia CRP do wartości mieszczących się w granicach normy obserwowano już w dniu 7.

Chorzy na RZS

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczną tocilizumabu w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oceniano w pięciu wielośrodkowych, randomizowanych badaniach, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach I-V wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów *American College of Rheumatology* (ACR) i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

W badaniu I tocilizumab podawano dożylnie raz na cztery tygodnie w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano tocilizumab podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia placebo z metotreksatem. W badaniu IV porównywano leczenie tocilizumabem podawanym dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z innym lekiem z grupy DMARD do placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych pięciu badań był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 w 24. tygodniu.

W badaniu I wzięło udział 673 pacjentów, którzy nie byli leczeni metotreksatem w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających randomizację i u których nie zachodziła konieczność przerwania podawania metotreksatu z powodu istotnych klinicznie działań toksycznych lub braku odpowiedzi na leczenie. Większość (67 %) pacjentów nigdy wcześniej nie przyjmowała metotreksatu. Tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawano raz na cztery tygodnie w monoterapii. Grupa porównawcza otrzymywała metotreksat raz na tydzień (dawki dobierane indywidualnie od 7,5 mg do maksymalnie 20 mg na tydzień przez okres ośmiu tygodni).

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52. tygodniu, wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + MTX i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w

2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współlistniejące pierwszorzędowne punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

W badaniu III wzięło udział 623 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Chorym podawano tocilizumab raz na cztery tygodnie w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo, w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień).

Badanie IV objęło 1220 pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD. Chorym podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w stałych dawkach.

W badaniu V wzięło udział 499 pacjentów z niedostateczną odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją jednego lub więcej leków z grupy inhibitorów TNF. Leczenie inhibitorem TNF przerwano przed randomizacją. Tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano raz na cztery tygodnie w skojarzeniu ze stałymi dawkami metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień).

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach, u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 4). W badaniu I, dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. od czynnego produktu porównawczego - metotreksatu.

Efekt leczenia u chorych był porównywalny niezależnie od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi, wieku, płci, rasy, liczby stosowanych wcześniej terapii i stopnia zaawansowania choroby. Poprawa następowała szybko (już od drugiego tygodnia od rozpoczęcia podawania), a odpowiedź na leczenie wzrastała wraz z czasem trwania terapii. W badaniach otwartych będących przedłużeniem badań I - V obserwowano utrzymywanie się trwałej odpowiedzi na leczenie przez ponad 3 lata.

We wszystkich badaniach u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. odnotowano istotną poprawę we wszystkich parametrach oceny odpowiedzi ACR: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów; ocena ogólna w opinii pacjenta i lekarza; wskaźnik niepełnosprawności; ocena bólu i stężenie CRP, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i metotreksat lub inny lek z grupy DMARD.

U pacjentów biorących udział w badaniach od I do V średnia wartość wskaźnika aktywności choroby dla 28 stawów (DAS28) wynosiła wyjściowo 6,5-6,8. U chorych otrzymujących tocilizumab stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyjściowych wartości wskaźnika DAS28 (średnia poprawa) 3,1-3,4 w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (1,3-2,1). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kliniczną remisję wg DAS28 ($DAS28 < 2,6$) po 24 tygodniach leczenia, był istotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących tocilizumab (28 % - 34 %) w porównaniu do 1 % - 12 % wśród chorych z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tyg. leczenia 65% pacjentów osiągnęło wartość wskaźnika DAS28 $< 2,6$ w porównaniu do 48% w 52. tygodniu i 33 % w 24. tygodniu leczenia.

W analizie zbiorczej badań II, III i IV odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, 50, 70 był istotnie wyższy (odpowiednio 59 % vs 50 %, 37 % vs 27 %, 18 % vs 11 %) w grupie otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($DAS28 < 2,6$) był istotnie wyższy (odpowiednio 31 % vs 16 %) wśród chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 4. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych placebo / MTX / DMARDs (% pacjentów)

	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV TOWARD		Badanie V RADIATE	
Tydzień	TCZ 8 mg/kg mc.	MTX	TCZ 8 mg/kg mc.+ MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg m c. + DMARD	PBO + DMAR D	TCZ 8 mg/kg mc. + 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 - metotreksat

PBO - placebo

DMARD - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

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

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

Duża odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX, 14% pacjentów osiągnęło dużą odpowiedź kliniczną (utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 przez co najmniej 24 tygodnie).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 5).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych tocilizumabem w skojarzeniu z MTX utrzymywało się w drugim roku leczenia. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji Genanta od wartości wyjściowej do 104. tygodnia leczenia była istotnie niższa u chorych leczonych tocilizumabem 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 5. Średnia zmiana wyników radiologicznych w trakcie 52 tygodni w Badaniu II

	PBO + MTX (+TCZ od tygodnia 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharp-Genant	1,13	0,29*
Wskaźnik nadżerek	0,71	0,17*
Wskaźnik JSN	0,42	0,12**

PB - placebo

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

JSN - zwężenie szpar stawowych

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

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

Po 1 roku leczenia tocilizumabem w skojarzeniu z MTX, 85% pacjentów (n=348) nie miało progresji strukturalnego uszkodzenia stawów, zdefiniowanej jako brak zmiany wyniku całkowitego w skali

Sharpa lub zmiana poniżej zera, w porównaniu do 67% pacjentów otrzymujących placebo + MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Wyniki te były spójne z uzyskanymi po 2. roku leczenia (83%; n=353). 93% (n=271) pacjentów nie miało progresji między 52. a 104. tygodniem leczenia.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

U chorych otrzymujących tocilizumab odnotowano poprawę we wszystkich kwestionariuszach samooceny pacjentów (kwestionariusz oceny stanu zdrowia-wskaźnik niepełnosprawności – HAQ-DI), krótki kwestionariusz SF-36 i kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby - FACIT). Statystycznie istotną poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w porównaniu do chorych otrzymujących DMARDs. W przedłużonej otwartej fazie badania II, poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się do 2. roku leczenia. W 52. tygodniu, średnia zmiana wyniku HAQ-DI wynosiła -0,58 u leczonych tocilizumabem 8 mg/kg mc. + MTX w porównaniu do -0,39 w grupie placebo + MTX. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI utrzymywała się do 104. tygodnia w grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania tocilizumabu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do DMARDs ($p < 0,0001$). Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Tocilizumab w porównaniu z adalimumabem w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało tocilizumab w monoterapii do adalimumabu w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym osoby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX). Pacjentom z grupy przyjmującej tocilizumab podawano tocilizumab we wlewie dożylnym (8 mg/kg mc.) co 4 tygodnie (q4w) oraz placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (q2w). Pacjentom z grupy przyjmującej adalimumab podawano adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym (40 mg) q2w oraz placebo we wlewie dożylnym q4w.

W grupie przyjmującej tocilizumab obserwowano statystycznie istotny większy efekt terapeutyczny w zakresie kontroli aktywności choroby do 24 tygodnia względem stanu początkowego dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany DAS28 oraz wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 6).

Tabela 6. Dane dotyczące skuteczności z badania VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana po 24 tygodniach względem wartości początkowej			
DAS28 (skorygowana średnia)	-1,8	-3,3	
Różnica skorygowanej średniej (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe – odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach			
^(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
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^awartość p jest skorygowana pod względem regionu i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych i dodatkowo wartości początkowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b Brakujące dane kwalifikowano do grupy braku odpowiedzi. Wielokrotność kontrolowano metodą Bonferroni-Holm

Ogólny profil działań niepożądanych tocilizumabu i adalimumabu był zbliżony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, był zbliżony w obu grupach (tocilizumab 11,7%, adalimumab 9,9%). Rodzaj działań niepożądanych występujących u chorych leczonych tocilizumabem był spójny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu i działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u chorych leczonych tocilizumabem (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3.1%). Oba leki badane powodowały takie same rodzaje zmian laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa (spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek, zwiększenie AIAT, AspAT oraz wzrost poziomu lipidów), jednak wielkość zmian i częstość występowania istotnych nieprawidłowości były większe w przypadku tocilizumabu w porównaniu z adalimumabem. U czterech (2,5%) pacjentów z grupy przyjmującej tocilizumab i dwóch (1,2%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. wg CTC. U jedenastu (6,8%) pacjentów z grupy przyjmującej tocilizumab i pięciu (3,1%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zwiększenie AIAT stopnia 2. lub wyższego wg CTC. Średnie zwiększenie stężenia LDL względem wartości początkowej wynosiło 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacjentów przyjmujących tocilizumab oraz 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacjentów przyjmujących adalimumab. Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie przyjmującej tocilizumab był zbliżony do dotychczas znanego profilu tocilizumabu; nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych (patrz Tabela 1).

Osoby dotychczas nieleczone MTX, wczesne RZS

W trwającym przez 2 lata badaniu VII (WA19926), z planowaną po 52 tygodniach analizą wstępną, uczestniczyło 1162 dorosłych pacjentów z czynnym RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu we wczesnym stadium choroby (średni czas trwania RZS ≤ 6 miesięcy), nieleczonych wcześniej za pomocą MTX. Około 20% pacjentów było leczonych DMARD innym niż metotreksat. W ramach tego badania przez 104 tygodnie oceniano skuteczność w zakresie łagodzenia objawów oraz hamowania postępu uszkodzenia stawów leczenia skojarzonego za pomocą stosowanego dożylnie tocilizumabu w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. co 4 tygodnie i MTX; tocilizumabu stosowanego dożylnie w monoterapii w dawce 8 mg/kg mc. oraz metotreksatu w monoterapii. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy po 24 tygodniach osiągnęli remisję wg wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6). W grupach otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. + MTX oraz tocilizumab w monoterapii osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z grupą otrzymującą MTX w monoterapii. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX wykazano również statystycznie istotną przewagę pod względem kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg w monoterapii uzyskano większą liczbę odpowiedzi na leczenie pod względem wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, w tym parametrów radiograficznych, w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat w monoterapii. W ramach tego badania analizowano również parametry remisji RZS wg definicji ACR/EULAR (wg zestawu kryteriów lub wg wskaźnika) jako z góry określone eksploracyjne punkty końcowe. W grupach otrzymujących tocilizumab obserwowano większe odsetki odpowiedzi. W Tabeli 7 przedstawiono wyniki badania VII.

Tabela 7. Wyniki badania VII (WA19926) dotyczące skuteczności u chorych na RZS we wczesnym etapie choroby, nieleczonych uprzednio MTX.

		TCZ 8 mg/kg mc. + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg mc. + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg mc. + MTX n=288	Placebo + MTX n=287	
Główny punkt końcowy						
Remisja wg DAS28						
	Tydzień 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe						
Remisja wg DAS28						
	Tydzień 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
	Tydzień 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)
	Tydzień 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)
Kwestionariusz HAQ-DI (średnia skorygowana zmiana wobec wartości wyjściowej)						
	Tydzień 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiologiczne punkty końcowe (średnia zmiana wobec wartości wyjściowych)						
	Tydzień 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Nadżerki	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Brak progresji radiologicznej n (%) (zmiana pod względem mTSS o wartości ≤0 wobec wartości wyjściowej)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Eksploracyjne punkty końcowe						
	Tydzień 24: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	Remisja wg wskaźnika ACR/EULAR, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Tydzień 52: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	Remisja wg wskaźnika ACR/EULAR, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - zmodyfikowana skala Sharpa (ang. modified Total Sharp Score)

JSN - zwężenie szpary stawowej (ang. Joints Space Narrowing)

W wszystkich przypadkach skuteczność leczenia porównywano wobec leczenia w schemacie placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$;

** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

‡ $p < 0,05$ wobec placebo + MTX, jednak ten punkt końcowy miał charakter eksploracyjny (nie włączony do hierarchii testów statystycznych, a zatem był kontrolowany pod względem liczebności)

Badanie RECOVERY (ang. *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*, randomizowana ocena leczenia COVID-19) z udziałem hospitalizowanych osób dorosłych z rozpoznaniem COVID-19, prowadzone w ramach grupy współpracującej

Badanie RECOVERY było dużym, randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem z grupą kontrolną, prowadzonym w Wielkiej Brytanii w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnych terapii u hospitalizowanych dorosłych pacjentów z COVID-19 o ciężkim przebiegu. Wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia otrzymywali zwykle stosowane leczenie i zostali poddani wstępnej (głównej) randomizacji. U pacjentów kwalifikujących się do badania występowało kliniczne podejrzenie lub potwierdzone w badaniach laboratoryjnych zakażenie SARS-CoV oraz brak przeciwwskazań medycznych do stosowania którejkolwiek terapii. Pacjenci z dowodami klinicznymi wskazującymi na progresję COVID-19 (definiowanymi jako nasycenie tlenem <92% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub otrzymywanie tlenoterapii i CRP ≥ 75 mg/l) kwalifikowali się do drugiej randomizacji w celu przydziału do grupy otrzymującej tocilizumab podawany dożylnie lub do grupy otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie.

Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) obejmującej 4116 pacjentów poddanych randomizacji, z których 2022 zostało przydzielonych do grupy otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie, a 2094 pacjentów zostało przydzielonych do grupy otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w populacji ITT były dobrze zrównoważone pomiędzy grupami terapeutycznymi. Średni wiek uczestników wynosił 63,6 roku (odchylenie standardowe [SD] 13,6 roku). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (67%) i osoby rasy białej (76%). Mediana (zakres) stężenia CRP wyniosła 143 mg/l (75-982).

W punkcie początkowym badania 0,2% (n=9) pacjentów nie otrzymywało uzupełniającej tlenoterapii, 45% pacjentów wymagało niskoprzepływowej tlenoterapii, 41% pacjentów wymagało wentylacji nieinwazyjnej lub wysokoprzepływowej tlenoterapii, a 14% pacjentów wymagało inwazyjnej wentylacji mechanicznej; u 82% pacjentów zgłoszono stosowanie kortykosteroidów o działaniu układowym (zdefiniowani jako pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie kortykosteroidami o działaniu układowym przed lub w czasie randomizacji). Najczęstszymi chorobami współistniejącymi były cukrzyca (28,4%), choroba serca (22,6%) i przewlekła choroba płuc (23,3%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do zgonu w okresie do 28. dnia włącznie. Współczynnik ryzyka dla porównania grupy otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie z grupą otrzymującą wyłącznie zwykle stosowane leczenie wyniósł 0,85 (95% CI: 0,76 do 0,94), co było wynikiem istotnym statystycznie (p=0,0028). Oszacowano, że prawdopodobieństwo zgonu do dnia 28. wyniosło 30,7% i 34,9% odpowiednio w grupie otrzymującej tocilizumab i w grupie otrzymującej zwykle stosowane leczenie. Różnica dotycząca ryzyka została oszacowana na -4,1% (95% CI: -7,0% do -1,3%), co było zgodne z analizą pierwotną. Współczynnik ryzyka w uprzednio określonej podgrupie pacjentów otrzymujących w punkcie początkowym kortykosteroidy o działaniu układowym wyniósł 0,79 (95% CI: 0,70 do 0,89), a w uprzednio określonej podgrupie nieotrzymującej wyjściowo kortykosteroidów o działaniu układowym współczynnik ryzyka wyniósł 1,16 (95% CI: 0,91 do 1,48).

Mediana czasu do wypisania ze szpitala wyniosła 19 dni w grupie otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie i >28 dni w grupie otrzymującej zwykle stosowane leczenie (współczynnik ryzyka [95% CI] = 1,22 [1,12 do 1,33]).

Wśród pacjentów niewymagających wyjściowo inwazyjnej wentylacji mechanicznej odsetek pacjentów, którzy wymagali wentylacji mechanicznej lub zmarli do dnia 28. wyniósł 35% (619/1754) w grupie otrzymującej tocilizumab + zwykle stosowane leczenie i 42% (754/1800) w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek ryzyka [95% CI] = 0,84, [0,77 do 0,92] p<0,0001).

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność tocilizumabu w leczeniu czynnego uMIZS była oceniana w trwającym 12 tygodni randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą grup równoległych, z dwoma schematami badawczymi. Okres trwania choroby u pacjentów włączonych do badania wynosił co najmniej 6 miesięcy, mieli oni aktywną postać choroby, bez zaostrzeń wymagających zastosowania kortykosteroidów w dawce większej niż równoważnik dawki 0,5 mg/kg mc. prednizonu. Skuteczność leczenia zespołu aktywacji makrofagów nie była badana.

Pacjenci (leczeni MTX lub nie) zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup (tocilizumab: placebo = 2:1). 75 pacjentów otrzymywało wlewy tocilizumabu raz na dwa tygodnie, w dawce 8 mg/kg mc. w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg lub w dawce 12 mg/kg mc. w przypadku pacjentów o masie ciała < 30 kg, a 37 pacjentów zostało przypisanych do grupy otrzymującej placebo we wlewach raz na dwa tygodnie. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone od 6. tygodnia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR70 dla MIZS. Po 12 tygodniach lub w czasie zamiany placebo na lek ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach fazy otwartej przy dawkowaniu dostosowanym do masy ciała.

Odpowiedź kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 12. tygodniu wystąpiła poprawa zestawu kluczowych kryteriów ACR dla MIZS o co najmniej 30% (odpowiedź ACR30 dla MIZS) przy braku gorączki (niezarejestrowanie temperatury $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ przez poprzedzające 7 dni). Ten punkt końcowy osiągnęło 85% (64/75) pacjentów leczonych tocilizumabem i 24,3% (9/37) pacjentów leczonych placebo. Różnice te były wysoce istotne statystycznie ($p < 0.0001$).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90 dla MIZS przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Częstości odpowiedzi ACR dla MIZS w 12. tygodniu (% pacjentów)

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

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Działania ogólnoustrojowe

W grupie pacjentów otrzymujących tocilizumab, 85% osób, które na początku badania miały gorączkę z powodu uMIZS, w 12. tygodniu nie miało już gorączki (niezarejestrowanie temperatury $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ w ciągu poprzedzających 14 dni) w porównaniu z grupą placebo 21% ($p < 0,0001$).

W zakresie skorygowanej średniej zmiany w wizualnej skali analogowej (VAS) bólu po 12 tygodniach leczenia tocilizumabem uzyskano spadek o 41 punktów (w skali od 0 do 100), natomiast w grupie placebo spadek o 1 punkt ($p < 0,0001$).

Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR70 dla MIZS, możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów. U 17 (24%) pacjentów leczonych tocilizumabem i 1 (3%) pacjenta leczonego placebo możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów o co najmniej 20% bez ponownego zaostrzenia choroby, określonego jako brak poprawy ACR30 dla MIZS oraz bez wystąpienia objawów ogólnoustrojowych do 12. tygodnia ($p = 0,028$). W wyniku zmniejszania dawki kortykosteroidów w

44. tygodniu, 44 pacjentów nie przyjmowało już doustnych kortykosteroidów, utrzymując jednocześnie ten sam poziom odpowiedzi ACR dla MIZS.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W 12. tygodniu odsetek pacjentów leczonych tocilizumabem, którzy wykazywali minimalną klinicznie istotną poprawę w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia dla dzieci – wskaźnik niepełnosprawności (definiowany jako spadek łącznej oceny dla danej osoby o $\geq 0,13$), wyniósł 77% i był istotnie wyższy niż u pacjentów leczonych placebo (19%; $p < 0,0001$).

Parametry laboratoryjne

Na początku badania 50 spośród 75 (67%) pacjentów leczonych tocilizumabem miało stężenie hemoglobiny $<$ DGN. U 40 (80%) spośród tych pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych w 12. tygodniu; w grupie pacjentów otrzymujących placebo zwiększenie to wystąpiło u 2 z 29 (7%) pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny $<$ DGN ($p < 0,0001$).

Chorzy na wMIZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność tocilizumabu była oceniana w trzyczęściowym badaniu WA19977 obejmującym otwartą fazę kontynuacji z udziałem dzieci z czynnym wMIZS. Część I składała się z trwającej 16 tygodni fazy wstępnej leczenia tocilizumabem ($n=188$). Część II stanowiła 24-tygodniowa randomizowana, podwójnie zaślepiona, kontrolowana placebo faza odstawienia leku ($n=163$). Część III była trwającą 64 tygodnie fazą otwartą badania. W części I pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg spełniający wymogi kwalifikacji do badania przyjmowali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci o masie ciała < 30 kg zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci, którzy ukończyli Część I badania i u których po 16 tygodniach wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej ACR30 dla MIZS względem stanu początkowego byli kwalifikowani do włączenia do zaślepionej fazy odstawienia leku (Część II). W Części II, pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej tocilizumab (taka sama dawka jak w Części I) lub placebo w stosunku 1:1 i podzielono wg jednoczesnego stosowania MTX i kortykosteroidu. Każdy pacjent kontynuował udział w Części II badania aż do 40. tygodnia lub do czasu spełnienia kryteriów zaostrzenia ACR30 dla MIZS (względem 16. tygodnia) i zakwalifikowania się do zakończenia leczenia tocilizumabem (taka sama dawka jak w Części I).

Odpowiedź kliniczna

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostrzenia ACR30 dla MIZS w 40. tygodniu względem 16. tygodnia. Wystąpiło ono u 48,1% (39/81) pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu do 25,6% (21/82) pacjentów przyjmujących tocilizumab. Różnica między tymi odsetkami była statystycznie istotna ($p=0,0024$).

Po zakończeniu Części I, odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30/50/70/90 dla MIZS wynosił odpowiednio 89,4%, 83,0%, 62,2% i 26,1%.

W tabeli 9 przedstawiono odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedzi ACR 30/50/70 dla MIZS w tygodniu 40, podczas fazy odstawienia leku (Część II), względem stanu początkowego. W analizie statystycznej, pacjentów u których doszło do zaostrzenia choroby podczas Części II badania (którzy otrzymali leczenie tocilizumabem) lub pacjentów wyłączonych z badania, zdefiniowano jako nieodpowiadających na leczenie. W dodatkowych analizach obejmujących odpowiedzi na leczenie ACR dla MIZS, uwzględniających dane z tygodnia 40, niezależnie od stanu zaostrzenia choroby, wykazały, że do 40 tygodnia 95,1% pacjentów, którzy otrzymali stałe leczenie tocilizumabem uzyskali odpowiedź ACR30 dla MIZS lub wyższą.

Tabela 9. Wskaźniki odpowiedzi ACR dla MIZS w 40. tygodniu względem stanu początkowego (odsetek pacjentów)

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

* $p < 0.01$, tocilizumab vs. placebo

U pacjentów przyjmujących tocilizumab liczba stawów z czynnym procesem chorobowym istotnie zmniejszyła się względem stanu początkowego w porównaniu do placebo (skorygowana średnia zmiana -14,3 vs. -11,4, $p=0,0435$). Ogólna ocena aktywności choroby wg oceny lekarza, mierzona w skali 0-100 mm, wykazała większe zmniejszenie aktywności choroby u leczonych tocilizumabem w porównaniu do placebo (skorygowana średnia zmiana -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p=0,0031$) Skorygowana średnia zmiana nasilenia bólu wg VAS po 40 tygodniach leczenia tocilizumabem wynosiła 32,4 mm w skali 0-100 mm, względem spadku wynoszącego 22,3 mm w grupie placebo (różnica wysoce istotna statystycznie; $p=0,0076$).

Jak przedstawiono w Tabeli 10, częstość odpowiedzi ACR była liczbowo mniejsza u chorych wcześniej leczonych lekami biologicznymi.

Tabela 10. Liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostżenia ACR30 dla MIZS w 40. tygodniu oraz liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30/50/70/90 w 40. tygodniu, z podziałem według wcześniejszego stosowania leków biologicznych (populacja ITT – II część badania)

Stosowanie leków biologicznych	Placebo		Tocilizumab	
	Tak (N = 23)	Nie (N = 58)	Tak (N = 27)	Nie (N = 55)
Zaostrzenie wg ACR30 dla MIZS	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpowiedź ACR30 dla MIZS	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpowiedź ACR50 dla MIZS	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpowiedź ACR70 dla MIZS	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpowiedź ACR90 dla MIZS	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

W grupie pacjentów leczonych tocilizumabem stwierdzono mniej zaostrzeń według kryteriów ACR30 dla MIZS oraz większe odsetki odpowiedzi w porównaniu do placebo, niezależnie od wcześniejszego stosowania leków biologicznych.

CRS

Skuteczność produktu leczniczego RoActemra w leczeniu CRS była oceniana w retrospektywnej analizie danych z badań klinicznych dotyczących terapii komórkami T CAR (tisagenlecleucel i axicabtagene ciloleucel) w leczeniu złośliwych nowotworów krwi. Pacjentów, których można było poddać ocenie leczono tocilizumabem w dawce 8 mg/kg (12 mg/kg w przypadku pacjentów o masie ciała < 30 kg) z dodatkową wysoką dawką kortykosteroidów lub bez wysokiej dawki

kortykosteroidów, z powodu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS; w analizie uwzględniono tylko pierwszy epizod CRS. Populacja włączona do oceny skuteczności w kohorcie otrzymującej tisagenlecleucel obejmowała 28 mężczyzn i 23 kobiety (łącznie 51 pacjentów), których mediana wieku wynosiła 17 lat (zakres: 3–68 lat). Mediana czasu od wystąpienia CRS do pierwszej dawki tocilizumabu wynosiła 3 dni (zakres: 0–18 dni). Ustąpienie CRS zdefiniowano jako brak gorączki i konieczności stosowania wazopresorów (leków zwężających naczynia krwionośne) przez co najmniej 24 godziny. Pacjentów uznawano za osoby odpowiadające na leczenie, jeśli CRS ustąpił w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki tocilizumabu, jeśli potrzebne były nie więcej niż 2 dawki produktu leczniczego RoActemra oraz jeśli w leczeniu nie stosowano leków innych niż produkt leczniczy RoActemra i kortykosteroidy. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (76,5%; 95% CI: 62,5%–87,2%) uzyskało odpowiedź. W niezależnej kohorcie liczącej 15 pacjentów (zakres: 9–75 lat) z CRS indukowanym przez axicabtagene ciloleucel odpowiedź wystąpiła u 53% chorych.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek składania wyników badań produktu leczniczego RoActemra we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu uwalniania cytokin indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR).

COVID-19

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego RoActemra w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu COVID-19.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podanie dożylnie

Chorzy na RZS

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie w okresie 24 tygodni, lub w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz na tydzień lub co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

Następujące parametry (przewidywane średnie \pm odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h μ g/mL, stężenie minimalne $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ μ g/mL i stężenie maksymalne (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{\max} były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{\min} (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{\max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{\min} . Wartości AUC, C_{\min} i C_{\max} tocilizumabu zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD) powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{\min} i C_{\max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 μ g•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL i $226 \pm 50,3$ μ g/mL; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz zwiększaniem się stężenia tocilizumabu. U pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania tocilizumabu w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z COVID-19

Farmakokinetykę tocilizumabu scharakteryzowano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej bazę danych pochodzących od 380 dorosłych pacjentów z COVID-19 uczestniczących w badaniu WA42380 (COVACTA) i w badaniu CA42481 (MARIPOSA), których leczono pojedynczym wlewem tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. lub dwoma wlewami podawanymi w odstępie co najmniej 8 godzin. Dla tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc. oszacowano następujące

parametry (przewidywana średnia \pm SD): pole powierzchni pod krzywą w okresie 28 dni (AUC_{0-28}) = 18312 (5184) godzin $\cdot\mu$ g/ml, stężenie w dniu 28. ($C_{\text{dzień28}}$) = 0,934 (1,93) μ g/ml i stężenie maksymalne (C_{max}) = 154 (34,9) μ g/ml. Oszacowano również AUC_{0-28} , $C_{\text{dzień28}}$ i C_{max} , po podaniu tocilizumabu w dwóch dawkach 8 mg/kg mc. w odstępach co najmniej 8 godzin (przewidywana średnia \pm SD): odpowiednio 42240 (11520) godzin $\cdot\mu$ g/ml i 8,94 (8,5) μ g/ml i 296 (64,7) μ g/ml.

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,72 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07 l.

U dorosłych pacjentów z COVID-19 objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 4,52 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 4,23 l, co spowodowało, że objętość dystrybucji wyniosła 8,75 l.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia, w jednej fazie z klirensiem liniowym i w jednej według zależnego od stężenia klirensu nieliniowego. U pacjentów z RZS klirens liniowy wyniósł 9,5 ml/h. U dorosłych pacjentów z COVID-19 klirens liniowy wyniósł 17,6 ml/h u chorych z kategorią 3 w skali porządkowej w chwili przystąpienia do badania (3 w skali porządkowej: pacjenci wymagający tlenoterapii uzupełniającej), 22,5 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 4 w skali porządkowej (pacjenci wymagający wysokoprzepływową tlenoterapii lub wentylacji nieinwazyjnej), 29 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 5 w skali porządkowej (pacjenci wymagający wentylacji mechanicznej) oraz 35,4 ml/h u pacjentów wyjściowo z kategorią 6 w skali porządkowej (pacjenci wymagający pozaustrojowej oksygenacji membranowej (ang. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) lub wentylacji mechanicznej i dodatkowego leczenia podtrzymującego pracę narządów). W przypadku niskich stężeń tocilizumabu główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą, gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach tocilizumabu), klirens staje się liniowy.

U pacjentów z RZS okres półtrwania ($t_{1/2}$) tocilizumabu jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

U pacjentów z COVID-19 stężenia w surowicy mieściły się poniżej granicy oznaczalności średnio po 35 dniach od podania jednego dożylnego wlewu tocilizumabu w dawce 8 mg/kg mc.

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniały się w czasie. W przypadku dawek 4 i 8 mg/kg mc. podawanych raz na cztery tygodnie obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia C_{min} . Stężenie maksymalne (C_{max}) rosło proporcjonalnie do dawki. W stanie równowagi przewidywane wartości AUC i C_{min} były odpowiednio 3,2 raza i 30 razy wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę tocilizumabu. U większości pacjentów objętych analizą farmakokinetyki populacyjnej czynność nerek była prawidłowa lub nieznacznie zaburzona. Łagodne zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta <80 mL/min i ≥ 50 mL/min) nie powodowały zmian w farmakokinetyce tocilizumabu.

Osoby z niewydolnością wątroby: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności wątroby na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wiek, płeć i rasa: Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u dorosłych chorych na RZS i COVID-19 czynniki takie jak wiek, płeć i rasa nie miały wpływu na farmakokinetykę tocilizumabu.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u pacjentów z COVID-19 potwierdziły, że zarówno masa ciała, jak i nasilenie choroby są zmiennymi towarzyszącymi wywierającymi znaczny wpływ na liniowy klirens tocilizumabu.

Chorzy na uMIZS

Farmakokinetyka tocilizumabu była określana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem bazy danych od 140 chorych na uMIZS leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. dożylnie podawaną co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała < 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Tabela 11. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu leku pacjentom z uMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	8 mg/kg mc. Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg mc. Q2W poniżej 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Skumulowane C_{max}	1,42	1,37
Skumulowane C_{min}	3,20	3,41
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* $\tau = 2$ tygodnie dla schematów podawania dożylnego

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnięto do tygodnia 8., zarówno w schemacie dawkowania 12 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg), jak i 8 mg/kg mc. (masa ciała > 30 kg) w Q2W.

U pacjentów z uMIZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 1,87 l, a obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 2,14 l, w związku z czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 4,01 l. Liniowy klirens leku oceniany jako parametr w farmakokinetycznej analizie populacji wynosił 5,7 mL/h.

Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na uMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała ≥ 30 kg lub 12 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w 12. tygodniu.

Chorzy na wMIZS

Farmakokinetyka tocilizumabu u pacjentów z wMIZS była opisywana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg) lub dawką 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Tabela 12. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu leku pacjentom z wMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	8 mg/kg mc. Q2W \geq 30 kg	12 mg/kg mc. Q2W poniżej 30 kg
C _{max} (μg/mL)	<u>183 ± 42,3</u>	<u>168 ± 24,8</u>
C _{min} (μg/mL)	<u>6,55 ± 7,93</u>	<u>1,47 ± 2,44</u>
C _{średnie} (μg/mL)	<u>42,2 ± 13,4</u>	<u>31,6 ± 7,84</u>
Skumulowane C _{max}	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Skumulowane C _{min}	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Skumulowane C _{średnie} lub AUC _τ *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

*τ = 4 tygodnie dla schematów podawania dożylnego, odpowiednio 2 tygodnie lub 3 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu dożylnym około 90% stanu równowagi dynamicznej osiągnęto do tygodnia 12. w przypadku dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. w przypadku dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała \geq 30 kg).

Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na wMIZS wynosi do 16 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg mc. dla masy ciała \geq 30 kg lb 10 mg/kg mc. dla masy ciała < 30 kg) w stanie równowagi podczas przerwy w dawkowaniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG1 nie są uważane za wykazujące działanie karcynogenne.

Dostępne dane przedkliniczne wykazały wpływ IL-6 na progresję złośliwego procesu nowotworowego i oporność na apoptozę różnych rodzajów raka. Wyniki te nie wskazują na względne ryzyko inicjacji i progresji zmian nowotworowych podczas leczenia tocilizumabem. Ponadto, nie zaobserwowano wystąpienia zmian o charakterze rozrostowym w 6-miesięcznych badaniach nad przewlekłą toksycznością przeprowadzonych na małpach Cynomolgus, ani u myszy pozbawionych IL-6.

Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na narządy hormonalnie czynne i wchodzące w skład układu rozrodczego w przeprowadzonych na małpach badaniach nad toksycznością przewlekłą, jak również nie stwierdzono zaburzeń zdolności reprodukcyjnych u myszy pozbawionych IL-6. Podawanie tocilizumabu małpom Cynomolgus w okresie wczesnej ciąży nie wiązało się z bezpośrednim lub pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże, odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień (śmierci embrionalno-płodowej) przy ekspozycji ustrojowej na wysokie dawki (> 100 x narażenie u ludzi) w grupie, której podawano dawkę w wysokości 50 mg/kg mc./dobę w porównaniu do placebo lub do innych – otrzymujących niższe dawki – grup badanych. Pomimo iż IL-6 nie wydaje się być cytokiną o decydującym znaczeniu dla wzrostu płodu lub dla immunologicznej kontroli matka-płód, to jednak nie można wykluczyć związku obserwowanych zdarzeń z podawaniem tocilizumabu.

Leczenie mysim analogiem nie wywoływało toksyczności u młodych myszy. W szczególności nie zaobserwowano zaburzeń dotyczących wzrostu szkieletu, funkcjonowania układu odpornościowego i dojrzewania płciowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80
Disodu fosforan dwunastowodny
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Fiolka nieotwierana: 36 miesięcy

Produkt rozcieńczony: Sporządzony roztwór do infuzji po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) zachowuje stabilność fizyko-chemiczną. Może być przechowywany przez 24 godziny w temperaturze 30°C i do 2 tygodni w lodówce w temperaturze 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji powinien być użyty bezpośrednio po pierwszym otwarciu i sporządzeniu roztworu. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik, przy czym przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że roztwór został sporządzony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach z zachowaniem zasad aseptyki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać.

Fiolkę(i) należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy RoActemra jest dostarczany w fiolkach (szkło typu I) z korkiem (z gumy butylowej) zawierających 4 mL, 10 mL lub 20 mL koncentratu. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową powinny zostać ocenione wzrokowo przed podaniem pod kątem występowania cząstek stałych lub przebarwień. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego

i pozbawiony widocznych cząstek. Do przygotowania produktu leczniczego RoActemra należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Chorzy na RZS, CRS (≥ 30 kg) i COVID-19

Z worka do infuzji o pojemności 100 mL należy, z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) równą objętości koncentratu RoActemra potrzebnej na dawkę dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (0,4 mL/kg mc.) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 100 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS, wMIZS i CRS > 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 100 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,4 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 100 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 100 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na uMIZS i CRS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,6 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 50 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 50 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na wMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,5 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 50 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 50 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Produkt leczniczy RoActemra jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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 WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.

Tocilizumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnemu, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

U tych pacjentów produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku 1 rok i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.

Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) jest podawany za pomocą jednorazowej ampułko-strzykawki i igły z systemem zabezpieczającym. Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS i (lub) GCA. Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra lub może to zrobić rodzic/opiekun pacjenta tylko gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności pacjent lub rodzic/opiekun wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia.

Pacjenci, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożylną na formę podskórną powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożylną, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Powinna zostać oceniona możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta lub rodzica/opiekuna w domu oraz należy poinstruować pacjenta lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed podaniem kolejnej dawki, jeśli u pacjenta wystąpią objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

RZS

Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórną raz w tygodniu.

Istnieją ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu leczniczego RoActemra z formy dożylną na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach cotygodniowych.

Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylną na podskórną, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórną dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylną pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

GCA

Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórną raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt leczniczy RoActemra może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Produkt leczniczy RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby (patrz punkt 4.4).

W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta.

RZS i GCA

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

- Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	<p>Należy zmodyfikować dawki podawanych równocześnie leków z grupy DMARD (RZS) lub leków immunomodulujących (GCA) w przypadkach, gdy jest to właściwe.</p> <p>W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć częstość podawania produktu leczniczego RoActemra do jednej dawki co drugi tydzień lub przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).</p> <p>Należy wrócić do wykonywania iniekcji co tydzień lub co drugi tydzień, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p>
> 3 do 5 x GGN	<p>Należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości aminotransferaz osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.</p> <p>W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN (potwierdzonych w powtórzonym badaniu, patrz punkt 4.4) należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra.</p>
> 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem leczniczym RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/l$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC od 0,5 do 1	<p>Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra</p> <p>Gdy wartość ANC wzrośnie $1 \times 10^9/l$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.</p>
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
od 50 do 100	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy liczba płytek krwi wzrośnie powyżej > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

RZS i GCA

Pominięta dawka

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego cotygodniowo podskórnice w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnice co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Szczególne grupy pacjentów

U starszych pacjentów

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów > 65 lat.

Osoby z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego RoActemra nie było badane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu ciężkim (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej u dzieci w wieku od urodzenia do mniej niż 1 rok. Dane nie są dostępne.

Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o konsekwentne zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu. Produkt leczniczy RoActemra może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów w wieku powyżej 1 roku życia wynosi 162 mg podawana podskórnice raz na tydzień u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 162 mg podawana podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnice.

Pacjenci z wMIZS:

Zalecanym dawkowaniem u pacjentów w wieku powyżej 2 lat jest podskórne podanie dawki 162 mg raz na 2 tygodnie pacjentom o masie ciała większej lub równej 30 kg lub podskórne podanie dawki 162 mg raz na 3 tygodnie pacjentom o masie ciała mniejszej niż 30 kg.

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (uMIZS i wMIZS)

Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Ponieważ wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX, w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności AlAT lub AspAT.
> 3 x GGN do 5x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX, w przypadkach, gdy jest to właściwe. Należy przejściowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla >1 do 3x GGN.
> 5x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (*ang.* ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10⁹/l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC 0,5 do 1	Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie do > 1 x 10 ⁹ /l należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie medycznej danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10³/μL)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejściowe przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie do > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra.
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie medycznej danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem częstości podawania dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność podskórnej postaci produktu leczniczego RoActemra u dzieci z innymi chorobami niż uMIZS lub wMIZS nie zostały ustalone.

Dostępne dane dotyczące postaci dożylniej sugerują, że poprawę kliniczną obserwuje się w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent z uMIZS pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie raz w tygodniu i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien zostać poinstruowany by przyjąć pominiętą dawkę w kolejnym zaplanowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie raz na 2 tygodnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, powinien zostać poinstruowany by jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie.

Jeśli pacjent z wMIZS pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę w pierwotnie planowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie i upłynie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki lub pacjent nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć produkt leczniczy RoActemra, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sposób podawania

Produkt leczniczy RoActemra jest przeznaczony do stosowania podskórnego.

Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 mL) ampułko-strzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego RoActemra w ampułko-strzykawce podano w ulotce dołączonej do opakowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy RoActemra w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy RoActemra w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi mniej niż 10 kg.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi

zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi tj. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc, które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne takie jak produkt leczniczy RoActemra, gdyż objawy i symptomy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone z powodu stłumienia reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów (w tym młodsze dzieci z uMIZS lub wMIZS, które mogą mieć mniejszą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwpłatkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z UMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z produktem leczniczym RoActemra nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8). Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia produktem leczniczym RoActemra, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra, rozpocząć odpowiednie leczenie i na stałe zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.

Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też

należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hepatotoksyczność

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem leczniczym RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) $> 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym RoActemra pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times$ GGN.

U chorych na RZS, GCA, uMIZS i wMIZS, AlAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerwania podawania produktu leczniczego RoActemra, w oparciu o aktywności aminotransferaz – patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3-5 \times$ GGN należy przerwać terapię produktem leczniczym RoActemra.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu L$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS i GCA liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi – patrz punkt 4.2.

U pacjentów z uMIZS lub wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować podczas drugiego podania leku a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (patrz punkt 4.2).

Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterosygnalnych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U wszystkich pacjentów ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu leczniczego RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Nowotwór złośliwy

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem leczniczym RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży oraz w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

GCA

Produkt leczniczy RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

uMIZS

Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów w czasie epizodu czynnego ZAM.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Równoczesne podanie pojedynczej produktu leczniczego RoActemra w dawce 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem (MTX) w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na MTX.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały wpływu metotreksatu (MTX), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z RZS. U pacjentów z GCA nie obserwowano wpływu skumulowanej dawki kortykosteroidów na ekspozycję na produkt leczniczy RoActemra.

Ekspresja wątrobowych enzymów kompleksu CYP450 jest hamowana przez cytokiny, takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny. Dlatego też leczenie silnym inhibitorem cytokin, takim jak produkt leczniczy RoActemra, może spowodować odwrócenie tej tendencji z następczym zwiększeniem aktywności CYP450.

Badania *in vitro* na hodowli ludzkich hepatocytów wykazały, że IL-6 powoduje zmniejszenie ekspresji enzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP3A4. Produkt leczniczy RoActemra normalizuje ekspresję tych enzymów.

W badaniu u chorych na RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki tocilizumabu poziomy symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie tocilizumabem, należy monitorować chorych przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, fenpropakumon, warfaryna, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania ($t_{1/2}$) wpływ tocilizumabu na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania produktu leczniczego RoActemra do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra należy podejmować, mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia produktem leczniczym RoActemra dla pacjentki.

Płodność

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia produktem leczniczym RoActemra na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy RoActemra ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 4510 pacjentów ekspozowanych na produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych; większość z tych pacjentów uczestniczyła w badaniach w RZS u dorosłych pacjentów (n=4009), natomiast pozostałe doświadczenia pochodzą z badań w GCA (n=149), wMIZS (n=240) i uMIZS (n=112). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra w tych wskazaniach pozostaje podobny i niezróżnicowany.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Lista działań niepożądanych zebranych w tabelach

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Lista działań niepożądanych występujących u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, Neutropenia, Hipofibrynogenemia	-	
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (ze skutkiem śmiertelnym) ^{1, 2, 3}
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	-	Hipertrójglicerydemia	
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zawroty głowy	-	
Zaburzenia narządu wzroku	-	Zapalenie spojówek	-	
Zaburzenia naczyniowe	-	Nadciśnienie	-	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność	-	
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, pokrzywka	-	Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Kamica nerkowa	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyny w miejscu podania leku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości	-	
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej*	-	

* Obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego (patrz poniższy opis)

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

³ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane podczas monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorię częstości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie łącznej liczby pacjentów poddanych działaniu TCZ podczas badań klinicznych.

Stosowanie podskórne

RZS

Bezpieczeństwo podskórnie podawanego produktu leczniczego RoActemra u chorych na RZS oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym, wielośrodkowym badaniu SC-I. SC-I było badaniem równoważności (non-inferiority) obejmującym 1262 chorych na RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie niebiologicznymi lekami DMARD. Bezpieczeństwo i immunogenność określone dla produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla produktu leczniczego RoActemra podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych niepożądanych działań leku (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej lek podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W trakcie 6-miesięcznego okresu kontrolowanego badania SC-I częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła dla podawanego podskórnie, cotygodniowo produktu leczniczego RoActemra 10,1% (64/631) i placebo (grupa leczona lekiem podawanym dożylnie) 2,4% (15/631). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwaki) miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość z nich ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia leku.

Immunogenność

W badaniu SC-I ogółem 625 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg tygodniowo przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra w przebiegu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U pięciu pacjentów (0,8%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra; u wszystkich tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. U jednego pacjenta (0,2%) wykryto przeciwciało przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.

W badaniu SC-II przebadano ogółem 434 pacjentów otrzymujących co drugi tydzień 162 mg produkt leczniczy RoActemra pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra w przebiegu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U siedmiu pacjentów (1,6%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra; u sześciu (1,4%) z tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. U czterech pacjentów (0,9%) uzyskano wynik pozytywny na obecność izotypu IgE.

Nie zauważono zależności między wytwarzaniem przeciwciał a odpowiedzią na leczenie lub działaniami niepożądanymi.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I u 2,9% pacjentów w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnej wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$.

Nie stwierdzono jednoznacznego powiązania pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/L$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I u żadnego z pacjentów, w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie, nie wystąpił spadek liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie, u odpowiednio 6,5% i 1,4% pacjentów wystąpił wzrost aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego SC-I z produktem leczniczym RoActemra u 19% pacjentów w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie zarejestrowano trwale podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), z czego u 9% pacjentów zarejestrowano trwale podwyższenie LDL do $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

uMIZS (SC)

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej oceniano u 51 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) chorych na uMIZS. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z uMIZS były na ogół podobne pod względem rodzaju do działań obserwowanych u pacjentów z RZS (patrz punkt Działania niepożądane powyżej).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z uMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej była porównywalna, jak u pacjentów z uMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu z podskórnym podaniem leku (badanie WA28118) łącznie u 41,2% (21/51) pacjentów z uMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, świąd, ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Większość zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie stopnia 1. i wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako zdarzenia nieciężkie i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania leku.

Immunogenność

W badaniu z postacią podskórną (WA28118) u 46 z 51 (90,2%) pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko tocilizumabowi przed rozpoczęciem leczenia dostępny był przynajmniej jeden wynik badania przesiewowego po rozpoczęciu leczenia. U żadnego pacjenta nie doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko tocilizumabowi względem pomiaru wyjściowego.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

W 52-tygodniowym otwartym badaniu z postacią podskórną (WA28118) zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 23,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,8% i 4,0% pacjentów leczonych podskórną postacią produktu leczniczego RoActemra.

Parametry gospodarki lipidowej

W 52-tygodniowym otwartym badaniu z postacią podskórną (WA28118) u 23,4% i 35,4% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania w stosunku do pomiaru początkowego.

wMIZS (SC)

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej oceniano także u 52 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży chorych na wMIZS. Całkowita ekspozycja na produkt leczniczy RoActemra w populacji z wMIZS przyjmującej lek wynosiła 184,4

pacjentolat w przypadku postaci dożylniej i 50,4 pacjentolat w przypadku postaci podskórnej tocilizumabu. Ogólnie, profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wMIZS był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u pacjentów z wMIZS po otrzymaniu produktu leczniczego RoActemra we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z dorosłymi pacjentami z RZS.

Zakażenia

W badaniu z podskórnym podawaniem produktu leczniczego RoActemra częstość występowania zakażeń u pacjentów z wMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej była porównywalna, jak u pacjentów z wMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie u 28,8% (15/52) pacjentów z wMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 44% pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg w porównaniu z 14,8% pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, obrzęk, krwiak, ból i świąd. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie zdarzenia stopnia 1. i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania leku.

Immunogenność

W badaniu z postacią podskórną u 5,8% [3/52] pacjentów rozwinęły się przeciwciała neutralizujące przeciwko tocilizumabowi bez wystąpienia ciężkiej lub klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości. Jeden spośród tych 3 pacjentów wycofał udział w badaniu. Nie obserwowano korelacji pomiędzy pojawieniem się przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Podczas rutynowego monitorowania wartości laboratoryjnych w populacji przyjmującej produkt leczniczy RoActemra zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 15,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,6% i 3,8% pacjentów leczonych podskórną postacią produktu leczniczego RoActemra. U żadnego z pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametry gospodarki lipidowej

W badaniu z postacią podskórną u 14,3% i 12,8% pacjentów wystąpiło zwiększenie odpowiednio frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dL oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dL w pewnym momencie trwania badania w stosunku do pomiaru początkowego.

GCA (SC)

Bezpieczeństwo podskórnego stosowania produktu leczniczego RoActemra oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjentolat w populacji leczonej produktem leczniczym RoActemra wyniósł 138,5 pacjentolat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślełą próbą. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących produkt leczniczy RoActemra był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra (patrz Tabela 1).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń/ciężkich zakażeń była wyważona pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy RoActemra raz na tydzień (200,2/ 9,7 zdarzeń na 100 pacjentolat), a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (156,0/ 4,2 zdarzenia na 100 pacjentolat) i grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (210,2/ 12,5 zdarzeń na 100 pacjentolat).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie raz w tygodniu, łącznie 6% (6/100) pacjentów zgłaszało występowanie działania niepożądanego w miejscu podskórnego wstrzyknięcia leku. Żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie była zgłaszana jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub zdarzenie wymagające zakończenia leczenia.

Immunogenność

W grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie raz w tygodniu u jednego pacjenta (1,1%, 1/95) pojawiły się przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra, jednak nie były to przeciwciała przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE. U tego pacjenta nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ani reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ u 4% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu. Takie zmniejszenie nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Płytki krwi

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra u jednego pacjenta (1%, 1/100) z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu wystąpiło pojedyncze przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi do $<100 \times 10^3/\mu L$ bez powiązanych z nim zdarzeń krwawienia. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra zwiększenie aktywności AlAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 3% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w porównaniu z 2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu. Zwiększenie aktywności AspAT > 3 GGN wystąpiło u 1% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w porównaniu z żadnym pacjentem z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Parametry gospodarki lipidowej

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra, u 34% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu wystąpiło trwałе zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), przy czym u 15% pacjentów wystąpiło trwałе zwiększenie frakcji LDL do $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Podanie dożylnе

RZS

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego RoActemra oceniano w 5 kontrolowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i fazach przedłużonych tych badań.

Cała populacja kontrolna obejmuje wszystkich pacjentów uczestniczących w fazach leczenia prowadzono metodą podwójnie ślepej próby każdego badania głównego od randomizacji do pierwszej zmiany w schemacie leczenia lub do upływu dwóch lat. Okres leczenia kontrolowanego w 4 badaniach wynosił 6 miesięcy, a w 1 badaniu wynosił on do 2 lat. W kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby 774 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy

RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX/innymi lekami z grupy DMARD, a 288 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Cała populacja z ekspozycją na lek obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę produktu leczniczego RoActemra w okresie leczenia kontrolowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby lub w otwartej fazie przedłużonej badań. Spośród 4009 pacjentów stanowiących tę populację, 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 otrzymywało leczenie przez co najmniej jeden rok; 2806 otrzymywało leczenie przez co najmniej 2 lata, a 1222 otrzymywało leczenie przez 3 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. razem z lekami z grupy DMARD wynosiła 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie otrzymującej metotreksat.

W całej populacji z ekspozycją na lek całkowita częstość ciężkich zakażeń wyniosła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

Zaburzona czynność płuc może zwiększać ryzyko rozwoju zakażeń. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc), które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra wynosiła 0,26 na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra pierwotnie zgłaszano jako powikłania zapalenia uchyłków jelita, włączając uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, perforację w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, przetokę i ropień.

Reakcje związane z infuzją

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące w ciągu 24 godzin od wlewu produktu) zgłoszono u 6,9% pacjentów przyjmujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD i u 5,1% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zdarzenia zgłaszane w trakcie podawania wlewu dożylnego obejmowały głównie epizody nadciśnienia; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Zdarzenia te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 6 na 3778 (0,2%)) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem produktu leczniczego RoActemra i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 13 na 3778 pacjentów (0,3%) leczonych produktem leczniczym RoActemra w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego tocilizumabu (patrz punkt 4.4). Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano występowanie śmiertelnych przypadków anafilaksji w czasie leczenia z dożylnym podawaniem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przebadano ogółem 2876 pacjentów pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra stwierdzono u 46 pacjentów (1,6%), z których w 6 przypadkach współwystępowała medycznie istotna reakcja nadwrażliwości, która u 5 pacjentów stała się przyczyną trwałego przerwania leczenia. U trzydziestu pacjentów (1,1%) doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 3,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w porównaniu do $< 0,1\%$ chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy DMARD. U około połowy pacjentów, u których ANC wynosiła $< 1 \times 10^9/l$, zaburzenie to wystąpiło w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ zgłoszono u 0,3% chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Płytki krwi

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD w porównaniu do $< 1\%$ chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy DMARD. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi były zgodne z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przejściowe zwiększenie aktywności ALAT/AspAT $> 3 \times$ górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 2,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w porównaniu do 4,9% chorych przyjmujących metotreksat i u 6,5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do 1,5% u chorych przyjmujących placebo w skojarzeniu z DMARD.

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do produktu leczniczego RoActemra podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów

aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do 2 x GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej > 2 x GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były zgodne z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu LDL i (lub) cholesterolu HDL. Na podstawie rutynowego monitorowania laboratoryjnego u około 24% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15% chorych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej częstości występowania nowotworów złośliwych w następstwie ekspozycji na produkt leczniczy RoActemra. Trwają długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo tocilizumabu.

Reakcje skórne

Rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Stevensa-Johnsona po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego RoActemra są ograniczone. Zgłoszono jedno zdarzenie przypadkowego przedawkowania, w którym chory ze szpiczakiem mnogim otrzymał dożylnie pojedynczą dawkę w wysokości 40 mg/kg mc. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

U zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę w wysokości do 28 mg/kg mc. nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek wystąpiła neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki leczniczej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego RoActemra obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia surowiczego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie produktu leczniczego RoActemra wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez produkt leczniczy RoActemra działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym samym poziomie do końca trwania leczenia.

W badaniu klinicznym WA28119 w GCA obserwowano podobne szybkie zmniejszenie stężenia CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano produkt leczniczy RoActemra w dawce od 2 do 28 mg/kg mc. dożylnie i 81 do 162 mg podskórnie, 2 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki.

U pacjentów zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8).

Stosowanie podskórne

RZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oraz odpowiedzi radiologicznej oceniano w dwóch wielośrodkowych, randomizowanych badaniach kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do udziału w badaniu I (SC-I) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznany na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 4 bolesne i 4 obrzęknięte stawy. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie z zastosowaniem niebiologicznych leków DMARD. Do udziału w badaniu II (SC-II) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznany na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

Przejsie z postaci dożylniej, podawanej co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg mc. do podawanej podskórnie raz w tygodniu dawki 162 mg zmienia ekspozycję pacjenta na lek. Zakres ekspozycji zmienia się wraz z masą ciała pacjenta (wzrost u pacjentów o niskiej masie ciała i spadek u pacjentów o dużej masie ciała), ale wynik kliniczny jest spójny z wynikiem obserwowanym u pacjentów leczonych lekiem podawanym dożylnie.

Odpowiedź kliniczna

Badanie SC-I oceniało pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, jednym lub więcej lekami z grupy DMARD, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. W badaniu SC-I 1262 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg podskórnie raz w tygodniu lub produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie podawany co cztery tygodnie w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy DMARD. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była różnica odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Wyniki z badania SC-I pokazano w Tabeli 2.

Tabela 2. Odpowiedzi ACR w badaniu SC-I w 24. tygodniu (% pacjentów)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg co tydzień + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg mc. + DMARD N = 537
ACR20 w 24. tygodniu	69,4%	73,4%
Różnica ważona (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 w 24. tygodniu	47,0%	48,6%
Różnica ważona (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 w 24. tygodniu	24,0%	27,9%
Różnica ważona (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ – tocilizumab

^a – populacja zgodnie z protokołem

U pacjentów w badaniu SC-I wartości wyjściowe średniego wskaźnika aktywności choroby (DAS28) wynosiły 6,6 oraz 6,7, odpowiednio dla grup otrzymujących lek podskórnie i dożylnie. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej (średnia poprawa) do 3,5 w obu badanych grupach; podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących lek podskórnie (38,4%) i dożylnie (36,9%) osiągnął kliniczną remisję określoną na podstawie wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6).

Odpowiedź radiologiczna

Odpowiedź radiologiczną po podawanym podskórnie produkcie leczniczym RoActemra oceniano w wielośrodowym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z czynnym RZS (SC-II). W badaniu SC-II oceniano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. Do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów ACR, u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów. W badaniu SC-II 656 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg podskórnie co drugi tydzień oraz placebo, w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy DMARD.

W badaniu SC-II zahamowanie uszkodzeń strukturalnych stawów oceniano radiologicznie i wyrażano jako zmianę średniej wartości wskaźnika Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS) od wartości wyjściowej. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano w 24. tygodniu, przy istotnym zmniejszeniu progresji radiologicznej u chorych otrzymujących podskórnie produkt leczniczy RoActemra w porównaniu do placebo (wartość średnia mTSS 0,62 vs. 1,23, p = 0,0149; van Elteren).

Wyniki te są spójne z wynikami obserwowanymi w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra podawanym dożylnie.

W 24. tygodniu badania SC-II osiągnięto odsetki odpowiedzi ACR20 wynoszące 60,9%, ACR50 wynoszące 39,8% i ACR70 wynoszące 19,7% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra podawanym podskórnie co drugi tydzień, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie odsetki odpowiedzi wynosiły: ACR20: 31,5%, ACR50: 12,3% i ACR70: 5,0%. Średnia wartość początkowa wskaźnika DAS28 wynosiła 6,7 w grupie pacjentów otrzymujących lek podskórnie i 6,6 w grupie otrzymującej placebo. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej do 3,1 w grupie otrzymującej lek podskórnie i do 1,7 w grupie otrzymującej placebo; odsetek pacjentów ze wskaźnikiem DAS28 < 2,6 wynosił 32,0% w grupie otrzymującej lek podskórnie i 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W badaniu SC-I po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej wynosił 0,6 w obu grupach – otrzymującej lek podskórnie i dożylnie. Odsetek pacjentów osiągających istotną kliniczną poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był porównywalny dla grupy otrzymującej lek podskórnie (65,2%) i dożylnie (67,4%), z ważoną różnicą w proporcjach wynoszącą - 2,3% (95% CI - 8,1; 3,4). Dla SF-36 średnia zmiana poziomu aktywności umysłowej od wartości początkowej w 24. tygodniu badania wyniosła 6,22 dla grupy otrzymującej lek podskórnie i 6,54 dla grupy otrzymującej lek dożylnie; wynik dla zmiany poziomu aktywności fizycznej był podobny i wyniósł odpowiednio 9,49 oraz 9,65.

W badaniu SC-II po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej był znacząco wyższy dla pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra co drugi tydzień podskórnie (0,4) w porównaniu z grupą placebo (0,3). Odsetek pacjentów osiągających istotną kliniczną poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był wyższy dla grupy otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie co drugi tydzień (58%) w porównaniu z grupą placebo (46,8%). Wskaźnik SF-36 (średnia zmiana w poziomach aktywności umysłowej i fizycznej) był znacząco wyższy dla grupy otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie (6,5 i 5,3) w porównaniu z grupą placebo (3,8 i 2,9).

uMIZS (SC)

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wieloośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania (WA28118) z udziałem populacji dzieci i młodzieży chorych na uMIZS w wieku od 1 do 17 lat, w celu określenia odpowiedniej podskórnej dawki produktu leczniczego RoActemra umożliwiającej osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali produkt leczniczy RoActemra w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=26) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra podawaną co tydzień (QW), a pacjenci ważący mniej niż 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra co 10 dni (Q10D; n=8) lub co 2 tygodnie (Q2W; n=17) przez 52 tygodnie. Spośród tych 51 pacjentów 26 (51%) nie było wcześniej leczonych produktem leczniczym RoActemra, a 25 (49%) otrzymywało wcześniej produkt leczniczy RoActemra dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej w chwili rozpoczęcia udziału w badaniu.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej powodował poprawę wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności, w tym wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał wartość wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylniej na postać podskórną produktu leczniczego RoActemra, przez cały czas trwania badania w obu grupach względem masy ciała (poniżej 30 kg i ≥ 30 kg).

wMIZS (SC)

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wielośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania z udziałem populacji dzieci i młodzieży chorych na wMIZS w wieku od 1 do 17 lat, aby określić odpowiednią podskórną dawkę produktu leczniczego RoActemra umożliwiającą osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.), zgodnie z którymi pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra podawaną co 2 tygodnie (Q2W), a pacjenci ważący mniej niż 30 kg (n=27) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra co 3 tygodnie (Q3W) przez 52 tygodnie. Spośród tych 52 pacjentów 37 (71%) nie było wcześniej leczonych produktem leczniczym RoActemra, a 15 (29%) otrzymywało wcześniej produkt leczniczy RoActemra dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Schematy dawkowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej podawania dawki 162 mg Q3W u pacjentów ważących mniej niż 30 kg oraz dawki 162 mg Q2W u pacjentów ważących ≥ 30 kg skutkują ekspozycją farmakokinetyczną oraz odpowiedziami farmakodynamicznymi podobnymi do tych wyników uzyskanych w zaakceptowanej postaci dożylnej produktu leczniczego RoActemra w leczeniu wMIZS.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej powodował poprawę mediany wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem leczniczym RoActemra oraz utrzymywał medianę wartości JADAS-71 u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną produktu leczniczego RoActemra, przez cały czas trwania badania w obu grupach wyznaczonych ze względu na masę ciała (poniżej 30 kg i ≥ 30 kg).

GCA (SC)

Skuteczność kliniczna

Badanie WA28119 było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślepą próbą oceniającym lepszą skuteczność (superiority), przeprowadzonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z GCA.

Dwustu pięćdziesięciu jeden (251) pacjentów z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem GCA zostało włączonych do badania i przydzielonych do jednego z czterech ramion leczenia. Badanie składało się z 52-tygodniowego okresu leczenia zaślepionego (Część 1), po którym następowała 104-tygodniowa otwarta faza przedłużenia badania (Część 2). Celem Części 2 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania skuteczności po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym RoActemra, zbadanie odsetka nawrotów i stopnia kontynuacji leczenia produktem leczniczym RoActemra po upływie 52 tygodni oraz sprawdzenie potencjalnego mniejszego zużycia steroidów w dłuższej perspektywie dzięki terapii produktem leczniczym RoActemra.

Dwie podskórne dawki produktu leczniczego RoActemra (dawka 162 mg podawana co tydzień i dawka 162 mg podawana co dwa tygodnie) były porównywane z dwiema różnymi grupami kontrolnymi stosującymi placebo z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1:1.

Wszyscy pacjenci otrzymywali jako podstawowe leczenie glikokortykosteroidy (prednizon). Każda z grup leczonych produktem leczniczym RoActemra i jedna z grup otrzymujących placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 26 tygodni, natomiast druga grupa otrzymująca placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 52 tygodni, co miało w większym stopniu odpowiadać standardowej praktyce.

Okres przyjmowania glikokortykosteroidów podczas screeningu i przed włączeniem produktu leczniczego RoActemra (lub placebo) był porównywalny we wszystkich 4 grupach (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Czas trwania leczenia kortykosteroidami podczas screeningu w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=51	RoActemra 162 mg SC co tydzień + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=49
Czas trwania (dni)				
Średnia (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

W badaniu został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, oceniany na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w tygodniu 52. przy braku stosowania steroidów, przyjmując produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Osiągnięty został także najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, również oparty na odsetku pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52., porównujący tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Statystycznie istotnie lepszy efekt leczenia na korzyść produktu leczniczego RoActemra względem placebo w osiągnięciu trwałej remisji bez stosowania steroidów w 52. tygodniu badania obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52. został przedstawiony w Tabeli 4.

Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz na tydzień w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz z grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także wykazała istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (przy porównaniu na poziomie istotności 0,01). Produkt leczniczy RoActemra podawany podskórnie raz w tygodniu powodował również klinicznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy weszli do badania z nawracającym GCA, jak również u pacjentów z pierwszym wystąpieniem choroby, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (Tabela 4).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Skumulowana dawka prednizonu w tygodniu 52. była istotnie niższa w obydwu grupach otrzymujących produkt leczniczy RoActemra, w porównaniu z dwiema grupami placebo (Tabela 4). W oddzielnej analizie pacjentów, którzy otrzymali doraźnie prednizon w leczeniu zaostrzenia GCA w pierwszych 52 tygodniach, skumulowana dawka prednizonu była bardzo zróżnicowana. Mediana dawek stosowanych doraźnie u pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w

tygodniu i raz na dwa tygodnie wyniosła odpowiednio 3129,75 mg i 3847 mg. Obie te wartości były znacząco niższe niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu i placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, które wynosiły odpowiednio 4023,5 mg i 5389,5 mg.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	RoActemra 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+52)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41 ;60,41)
Inne drugorzędowe punkty końcowe				
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21;2,10)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem GCA; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem GCA; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Skumulowana dawka glikokortykosteroidów (mg) mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploracyjne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik nawrotów, tydzień 52. [§]				
Średnia (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (próg istotności dla testów przewagi (superiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego)

***Opisowa wartość p ≤0,005

**** **Zaostrzenie: nawrót objawów lub symptomów GCA i (lub) OB ≥ 30 mm/h – wymagane zwiększenie dawki prednizonu**

Remisja: brak zaostrzenia choroby i normalizacja CRP

Trwała remisja: remisja od 12 do 52 tygodnia – pacjenci muszą stosować się do określonego przez protokół schematu redukcji dawek prednizonu

¹ analiza czasu (wyrażonego w dniach) pomiędzy remisją kliniczną a pierwszym zaostrzeniem choroby

² wartości p są określane przy użyciu analizy Van Elterena dla danych nieparametrycznych

[§] analizy statystyczne nie zostały przeprowadzone

N/A= Nie dotyczy

HR = Współczynnik ryzyka

CI = Przedział ufności

Wyniki w zakresie oceny jakości życia

W badaniu WA28119 wyniki kwestionariusza SF-36 zostały rozdzielone na sumaryczne wyniki dotyczące stanu fizycznego i psychicznego (odpowiednio PCS i MCS). Średnia zmiana w PCS do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych była większa (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (odpowiednio 4,10; 2,76) niż w dwóch grupach placebo (placebo plus 26 tygodni prednizonu; -0,28, placebo plus 52 tygodnie prednizonu; -1,49), chociaż tylko porównanie pomiędzy produktem leczniczym RoActemra podawanym raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) wykazało statystycznie istotną różnicę ($p=0,0024$). W przypadku MCS średnia zmiana do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu, jak i w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz na dwa tygodnie (odpowiednio 7,28; 6,12) była większa niż w grupie placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu [2,84] (chociaż różnice nie były statystycznie istotne [$p=0,0252$ dla dawkowania raz w tygodniu, $p=0,1468$ dla dawkowania raz na dwa tygodnie]) i były podobne do wyników uzyskanych w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu [6,67].

Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta była przeprowadzana w skali wzrokowo-analogowej (VAS) 0-100mm. Średnia zmiana w globalnej ocenie pacjenta w skali VAS od stanu początkowego do tygodnia 52. była mniejsza (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie [odpowiednio -19,0; -25,3], niż w obu grupach placebo [placebo plus 26 tygodni -3,4, placebo plus 52 tygodnie -7,2], chociaż tylko grupa otrzymująca produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu wykazywała statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo [placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0059$ i placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0081$].

We wszystkich grupach obliczono zmiany w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości początkowych do tygodnia 52. Średnie [SD] wyniki zmian były następujące: produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu plus 26 tygodni prednizonu 5,61 [10,115], produkt leczniczy RoActemra raz na dwa tygodnie plus 26 tygodni prednizonu 1,81 [8,836], placebo plus 26 tygodni prednizonu 0,26 [10,702] i placebo plus 52 tygodnie prednizonu -1,63 [6,753].

Zmiana w wynikach EQ5D od wartości wyjściowych do tygodnia 52. wyniosła 0,10 [0,198] w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,05 [0,215] w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,07 [0,293] w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu i -0,02 [0,159] w grupie placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu.

Wyższe wartości sygnalizują poprawę zarówno w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, jak i EQ5D.

Podanie dożylnie

RZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego RoActemra w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oceniano w pięciu wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach I–V wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

W badaniu I produkt leczniczy RoActemra podawano dożylnie co czwarty tydzień w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano produkt leczniczy RoActemra podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia z placebo w skojarzeniu z metotreksatem. W

badaniu IV porównywano leczenie produktem leczniczym RoActemra podawanym dożylnie co czwarty tydzień w skojarzeniu z innym lekiem z grupy DMARD do leczenia placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych pięciu badań był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 w 24. tygodniu.

W badaniu I wzięło udział 673 pacjentów, którzy nie byli leczeni metotreksatem w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających randomizację i u których nie zachodziła konieczność przerwania podawania metotreksatu z powodu istotnych klinicznie działań toksycznych lub braku odpowiedzi na leczenie. Większość (67%) pacjentów nigdy wcześniej nie przyjmowała metotreksatu. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. podawano co czwarty tydzień w monoterapii. Grupa porównawcza otrzymywała metotreksat raz na tydzień (dawki dobierane indywidualnie od 7,5 mg do maksymalnie 20 mg na tydzień przez okres ośmiu tygodni).

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52. tygodniu wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + metotreksat i ukończyli badanie, 86% otrzymało produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowne punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

W badaniu III wzięło udział 623 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Chorym podawano produkt leczniczy RoActemra raz na cztery tygodnie w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo, w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień).

Badanie IV objęło 1220 pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD. Chorym podawano produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w stałych dawkach.

W badaniu V wzięło udział 499 pacjentów z niedostateczną odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją jednego lub więcej leków z grupy inhibitorów TNF. Leczenie inhibitorem TNF przerwano przed randomizacją. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano raz na cztery tygodnie w skojarzeniu ze stałymi dawkami metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień).

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 5). W badaniu I dowiedziono wyższości produktu leczniczego RoActemra podawanego w dawce 8 mg/kg mc. nad czynnym produktem porównawczym – metotreksatem.

Efekt leczenia u chorych był porównywalny niezależnie od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi, wieku, płci, rasy, liczby stosowanych wcześniej terapii i stopnia zaawansowania choroby. Poprawa następowała szybko (już od drugiego tygodnia od rozpoczęcia podawania), a odpowiedź na leczenie wzrastała wraz z czasem trwania terapii. W badaniach otwartych będących przedłużeniem badań I – V obserwowano utrzymywanie się trwałej odpowiedzi na leczenie przez ponad 3 lata.

We wszystkich badaniach u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. odnotowano istotną poprawę we wszystkich parametrach oceny odpowiedzi ACR: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena ogólna w opinii pacjenta i lekarza, wskaźnik niepełnosprawności, ocena bólu i stężenie CRP w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i metotreksat lub inny lek z grupy DMARD.

U pacjentów biorących udział w badaniach od I do V średnia wartość wskaźnika aktywności choroby dla 28 stawów (DAS28) wynosiła wyjściowo 6,5–6,8. U chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyjściowych wartości wskaźnika DAS28 (średnia poprawa) 3,1–3,4 w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (1,3–2,1). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kliniczną remisję wg DAS28 (DAS28 < 2,6) po 24 tygodniach leczenia, był istotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra (28%–34%) w porównaniu do 1%–12% wśród chorych z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tygodniu leczenia 65% pacjentów osiągnęło wartość wskaźnika DAS28 < 2,6 w porównaniu do 48% w 52. tygodniu i 33% w 24. tygodniu leczenia.

W analizie zbiorczej badań II, III i IV odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, 50, 70 był istotnie wyższy (odpowiednio 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) w grupie otrzymującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 (DAS28 < 2,6), był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs. 16%) wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych z udziałem placebo/metotreksatu/leków DMARD (% pacjentów)

Tydzień	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV TOWARD		Badanie 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 – metotreksat

PBO – placebo

DMARD – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

** – $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** – $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Duża odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z MTX 14% pacjentów osiągnęło dużą odpowiedź kliniczną (utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 przez co najmniej 24 tygodnie).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 6).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem utrzymywało się w drugim roku leczenia. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji Genanta od wartości wyjściowej do 104. tygodnia leczenia była istotnie niższa u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 6. Średnia zmiana wyników radiologicznych w ciągu 52 tygodni w badaniu II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. tygodnia) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc.+ MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharp-Genant	1,13	0,29*
Wskaźnik nadżerek	0,71	0,17*
Wskaźnik JSN	0,42	0,12*

PBO – placebo

MTX – metotreksat

TCZ – tocilizumab

JSN – Zwęzenie szpar stawowych

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

** – $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Po 1 roku leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z MTX 85% pacjentów ($n = 348$) nie miało progresji strukturalnego uszkodzenia stawów, zdefiniowanej jako brak zmiany wyniku całkowitego w skali Sharpa lub zmiana poniżej zera, w porównaniu do 67% pacjentów otrzymujących placebo + MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Wyniki te były spójne z uzyskanymi po 2 roku leczenia (83%; $n = 353$). 93% ($n = 271$) pacjentów nie miało progresji między 52. a 104. tygodniem leczenia.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra odnotowano poprawę we wszystkich kwestionariuszach samooceny pacjentów (kwestionariusz oceny stanu zdrowia-wskaźnik niepełnosprawności – HAQ-DI), krótki kwestionariusz SF-36 i kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby (FACIT). Statystycznie istotną poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w porównaniu do chorych otrzymujących leki z grupy DMARD. W otwartej fazie badania II poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się do 2 roku leczenia. W 52. tygodniu średnia zmiana wyniku HAQ-DI wynosiła -0,58 u leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX w porównaniu do -0,39 w grupie placebo + MTX. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI utrzymywała się do 104. tygodnia w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania produktu leczniczego RoActemra obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy DMARD

($p < 0,0001$). Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Produkt leczniczy RoActemra vs. adalimumab w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało produkt leczniczy RoActemra w monoterapii z adalimumabem w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym osoby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX). Pacjentom z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra podawano produkt leczniczy RoActemra we wlewie dożylnym (8 mg/kg mc.) co 4 tygodnie (q4w) oraz placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (q2w). Pacjentom z grupy przyjmującej adalimumab podawano adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym (40 mg) q2w oraz placebo we wlewie dożylnym q4w.

W grupie przyjmującej produkt leczniczy RoActemra obserwowano statystycznie istotny większy efekt terapeutyczny w zakresie kontroli aktywności choroby do 24 tygodnia względem stanu początkowego dla pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany DAS28 oraz wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 7).

Tabela 7. Wyniki skuteczności dla badania VI (WA19924)

	ADA + placebo (dożylnie) N = 162	TCZ + Placebo (podskórnie) N = 163	wartość $p^{(a)}$
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w 24. Tygodniu			
DAS28 (średnia skorygowana)	-1,8	-3,3	
Zmiana średniej skorygowanej (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Drugorzędowy punkt końcowy – procent osób reagujących na terapię w 24. tygodniu^(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
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a – wartość p została skorygowana względem obszaru i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych, a także względem wartości wyjściowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b – w przypadku brakujących danych zastosowano kwalifikację do grupy braku odpowiedzi. Mnogość kontrolowano za pomocą metody Bonferroni-go.-Holma-

Ogólny profil działań niepożądanych produktu leczniczego RoActemra i adalimumabu był zbliżony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, był zbliżony w obu grupach (RoActemra 11,7%, adalimumab 9,9%). Rodzaj działań niepożądanych występujących u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra był spójny z wcześniej poznany profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu i działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3.1%). Oba leki badane powodowały takie same rodzaje zmian laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa (spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek, zwiększenie AlAT, AspAT oraz wzrost poziomu lipidów), jednak wielkość zmian i częstość występowania istotnych nieprawidłowości były większe w przypadku produktu leczniczego RoActemra w porównaniu z adalimumabem. U czterech (2,5%) pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i dwóch (1,2%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. wg

CTC. U jedenastu (6,8%) pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i pięciu (3,1%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zwiększenie AlAT stopnia 2. lub wyższego wg CTC. Średnie zwiększenie stężenia LDL względem wartości początkowej wynosiło 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra oraz 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacjentów przyjmujących adalimumab. Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie przyjmującej tocilizumab był zbliżony do dotychczas znanego profilu produktu leczniczego RoActemra; nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych (patrz Tabela 1).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra charakteryzuje nieliniowa eliminacja będąca połączeniem klirensu liniowego i eliminacji opisanej równaniem Michaelisa-Menten. Nieliniowa część eliminacji produktu leczniczego RoActemra prowadzi do zwiększenia ekspozycji, w stopniu większym niż proporcjonalnym do dawki. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniają się w czasie. Z uwagi na zależność klirensu całkowitego od stężenia produktu leczniczego RoActemra w surowicy, okres półtrwania produktu leczniczego RoActemra jest również zależny od stężenia i różni się w zależności od stężenia w surowicy. Analizy farmakokinetyki populacyjnej we wszystkich dotychczas przebadanych populacjach wskazują na brak związku pomiędzy klirensem pozornym a obecnością przeciwciał przeciwleukowych.

RZS

Podanie dożylnie

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni lub w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz na tydzień lub co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

Następujące parametry (przewidywane średnie \pm odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. produktu leczniczego RoActemra podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/mL}$, stężenie minimalne C_{\min} = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/mL}$ i stężenie maksymalne (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/mL}$, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{\max} były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{\min} (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{\max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{\min} . Wartości AUC, C_{\min} i C_{\max} produktu leczniczego RoActemra zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD); powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{\min} i C_{\max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/mL}$ i $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/mL}$; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z zwiększaniem się stężenia produktu leczniczego RoActemra. U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania tocilizumabu w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,72 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07 l.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym produkt leczniczy RoActemra podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens produktu leczniczego RoActemra był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 mL/h. W przypadku niskich stężeń produktu leczniczego

RoActemra główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach produktu leczniczego RoActemra), klirens staje się liniowy.

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) produktu leczniczego RoActemra jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniały się w czasie. W przypadku dawek 4 i 8 mg/kg mc. podawanych raz na cztery tygodnie obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia C_{min} . Stężenie maksymalne (C_{max}) rosło proporcjonalnie do dawki. W stanie równowagi przewidywane wartości AUC i C_{min} były odpowiednio 3,2 raza i 30 razy wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Stosowanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg co tydzień, 162 mg podskórnie co drugi tydzień i 4 lub 8 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniały się w czasie. Dla cotygodniowej dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{1week} , C_{min} oraz C_{max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ i $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 6,32, 6,30 i 5,27. Stan równowagi dla AUC, C_{min} i C_{max} osiągnięto po 12 tygodniach.

Dla podawanej co drugi tydzień dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{2week} , C_{min} oraz C_{max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ i $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 2,67, 6,02 oraz 2,12. Stan równowagi dla AUC i C_{min} osiągnięto po 12 tygodniach, a dla C_{max} – po 10 tygodniach.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym leku chorym na RZS czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) wynosił 2,8 dnia. Biodostępność w przypadku postaci leku podawanej podskórnie wyniosła 79%.

Eliminacja

W przypadku podawania podskórnego, zależny od stężenia jawny okres półtrwania $t_{1/2}$ wynosi do 13 dni dla dawki 162 mg podawanej co tydzień i 5 dni dla dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień pacjentom z RZS w stanie równowagi.

uMIZS

Stosowanie podskórne

Farmakokinetyka produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z uMIZS była określona na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych od 140 chorych leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące ekspozycji na lek po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra pacjentom z uMIZS w wieku poniżej 2 lat o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnie (patrz punkt 4.2).

Tabela 8. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w uMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	162 mg QW \geq 30 kg	162 mg Q2W poniżej 30 kg
C _{max} (μg/mL)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{min} (μg/mL)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{średnie} (μg/mL)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Skumulowane C _{max}	3,66	1,88
Skumulowane C _{min}	4,39	3,21
Skumulowane C _{średnie} lub AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 tydzień lub 2 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z uMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z uMIZS wyniosła 95%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z uMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,87 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,14 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,01 l.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 5,7 mL/h w populacji dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym. Po podaniu podskórnym efektywny t_{1/2} produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z uMIZS wynosi do 14 dni zarówno dla schematu dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W w odstępie pomiędzy podaniem dawek w stanie stacjonarnym.

wMIZS

Stosowanie podskórne

Farmakokinetyka produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z wMIZS została opisana metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący \geq 30 kg), 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący poniżej 30 kg), 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci ważący \geq 30 kg) lub 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci ważący poniżej 30 kg).

Tabela 9. Przewidywane średnie wartości \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki leku pacjentom z wMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W poniżej 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
$C_{\text{średnie}}$ (μ g/mL)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Skumulowane C_{max}	1,72	1,32
Skumulowane C_{min}	3,58	2,08
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 4 tygodnie dla schematów dożylnych, 2 tygodnie lub 3 tygodnie odpowiednio dla dwóch schematów podskórnych

Po podaniu dożylnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12. dla dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. dla dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała \geq 30 kg). Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg Q2W, jak i Q3W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z wMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z wMIZS wyniosła 96%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z wMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,97 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,03 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 4,0 l.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z wMIZS wykazała zależność klirensu liniowego od wielkości ciała, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabela 9).

Po podaniu podskórnym efektywny okres półtrwania $t_{1/2}$ produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z wMIZS wynosi do 10 dni dla pacjentów o masie ciała < 30 kg (162 mg podskórnym Q3W) i do 7 dni dla pacjentów o masie ciała \geq 30 kg (162 mg podskórnym Q2W) podczas odstępu między dawkami w stanie stacjonarnym. Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,25 mL/h. Nieliniowy klirens zależny od stężenia odgrywa ważną rolę przy małych stężeniach tocilizumabu. Po wysyceniu szlaku klirensu nieliniowego, przy większych stężeniach tocilizumabu klirens zależy głównie od klirensu liniowego.

GCA

Stosowanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z GCA określano za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zbioru danych pochodzących od 149 pacjentów z GCA leczonych dawką 162 mg podawaną podskórnym raz w tygodniu lub dawką 162 mg podawaną podskórnym raz na dwa tygodnie. Opracowany model miał taką samą strukturę jak model farmakokinetyki populacyjnej opracowany wcześniej na podstawie danych pochodzących od pacjentów z RZS (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Przewidywane wartości średnie \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki w GCA

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	Podanie podskórne	
	162 mg co dwa tygodnie	162 mg co tydzień
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Skumulowane C_{max}	2,18	8,88
Skumulowane C_{min}	5,61	9,59
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 tydzień lub 1 tydzień dla dwóch schematów podawania podskórnego

Profil w stanie stacjonarnym po podaniu dawek produktu leczniczego RoActemra z częstością raz w tygodniu był niemal płaski, z bardzo nieznacznymi wahaniami pomiędzy wartościami minimalnymi i maksymalnymi, natomiast istotne wahania występowały dla dawki produktu leczniczego RoActemra podawanej raz na dwa tygodnie. Około 90% stanu stacjonarnego (AUC_{τ}) było osiągnięte do tygodnia 14. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na dwa tygodnie i do tygodnia 17. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na tydzień.

Na podstawie obecnej charakterystyki właściwości farmakokinetycznych, do 50% większe stężenia produktu leczniczego RoActemra są notowane w tej populacji względem przeciętnych stężeń w dużym zbiorze danych pochodzących od populacji z RZS. Przyczyny tych różnic są nieznane. Różnicom farmakokinetycznym nie towarzyszą istotne różnice w parametrach farmakodynamicznych, dlatego ich znaczenie kliniczne jest nieznane.

Wśród pacjentów z GCA większą ekspozycję obserwowano u pacjentów z niższą masą ciała. Dla dawki tygodniowej 162 mg, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 51% wyższe u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dla dawki 162 mg podawanej co dwa tygodnie, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 129% wyższe u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dane dotyczące pacjentów o masie powyżej 100 kg są ograniczone (n=7).

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z GCA okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 4 dni. Biodostępność leku w postaci podskórnej wyniosła 0,8. Mediana wartości T_{max} wyniosła 3 dni po podaniu dawki produktu leczniczego RoActemra raz w tygodniu i 4,5 dnia po podaniu dawki tocilizumabu raz na dwa tygodnie.

Dystrybucja

U pacjentów z GCA centralna objętość dystrybucji wynosiła 4,09 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,37 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,46 l.

Eliminacja

Całkowity klirens produktu leczniczego RoActemra był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i klirensu nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako jeden z parametrów w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,7 mL/h u pacjentów z GCA.

U pacjentów z GCA w stanie stacjonarnym efektywny $t_{1/2}$ produktu leczniczego RoActemra wahał się od 18,3 do 18,9 dni dla dawki 162 mg podawanej raz w tygodniu oraz od 4,2 do 7,9 dnia dla dawki 162 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Przy wysokich stężeniach w surowicy, gdy za klirens

całkowity produktu leczniczego RoActemra odpowiada przeważnie klirens liniowy, efektywny t ½ wynoszący około 32 dni został ustalony na podstawie szacunków parametru populacyjnego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra. Większość pacjentów w analizie farmakokinetyki w populacji badań z RZS i GCA charakteryzowała się normalną czynnością lub łagodną niewydolnością nerek. Łagodne zaburzenia czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta) nie powodowały zmian w farmakokinetyce produktu leczniczego RoActemra.

U około jednej trzeciej pacjentów w badaniu z GCA występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek przed przystąpieniem do badania (szacunkowy klirens kreatyniny: 30-59 mL/min). U tych pacjentów nie odnotowano wpływu na ekspozycję na produkt leczniczy RoActemra.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra.

Wiek, płeć i rasa: Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u chorych na RZS i GCA czynniki, takie jak wiek, płeć i rasa, nie miały wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej pacjentów z uMIZS i wMIZS potwierdziły, że wielkość ciała jest jedyną współzmienną mającą dostrzegalny wpływ na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra, włączając fazę eliminacji i absorpcji, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabele 8 i 9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym, ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG1 nie są uważane za wykazujące działanie nowotworowe.

Dostępne dane przedkliniczne wykazały wpływ IL-6 na progresję złośliwego procesu nowotworowego i oporność na apoptozę różnych rodzajów raka. Wyniki te nie wskazują na względne ryzyko inicjacji i progresji zmian nowotworowych podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. Ponadto nie zaobserwowano wystąpienia zmian o charakterze rozrostowym w 6-miesięcznych badaniach nad przewlekłą toksycznością przeprowadzonych na małpach Cynomolgus ani u myszy pozbawionych IL-6.

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia produktem leczniczym RoActemra na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na narządy hormonalnie czynne i wchodzące w skład układu rozrodczego w przeprowadzonych na małpach badaniach nad toksycznością przewlekłą, jak również nie stwierdzono zaburzeń zdolności reprodukcyjnych u myszy pozbawionych IL-6. Podawanie produktu leczniczego RoActemra małpom Cynomolgus w okresie wczesnej ciąży nie wiązało się z bezpośrednim ani pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień lub śmierci embrionalno-płodowej przy ekspozycji ustrojowej na wysokie dawki (> 100 x narażenie u ludzi) w grupie, której podawano dawkę w wysokości 50 mg/kg mc./dobę w porównaniu do placebo lub do innych – otrzymujących niższe dawki – grup badanych. Pomimo iż IL-6 nie wydaje się być cytokiną o

decydującym znaczeniu dla wzrostu płodu ani dla immunologicznej kontroli matka-płód, to jednak nie można wykluczyć związku obserwowanych zdarzeń z podawaniem produktu leczniczego RoActemra.

Leczenie mysim analogiem nie wywoływało toksyczności u młodych myszy. W szczególności nie zaobserwowano zaburzeń dotyczących wzrostu szkieletu, funkcjonowania układu odpornościowego i dojrzewania płciowego.

Niekliniczny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra, uzyskany w badaniach na małpach *Cynomolgus*, nie wykazywał różnic w przypadku dożylnego i podskórnego sposobu podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek, monohydrat
L-arginina/L-argininy chlorowodorek
L-metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki ampułko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Ampułko-strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą. Strzykawka jest zamknięta sztywną osłoną igły (elastomerowe uszczelnienie z powłoką z polipropylenu) i ogranicznikiem tłoka (guma butylowa pokryta fluorożywicą).

Wielkość opakowania to 4 ampułko-strzykawki lub opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy RoActemra dostarczany jest w postaci jednorazowej ampułko-strzykawki wyposażonej w zabezpieczenie igły. Po wyjęciu ampułko-strzykawki z lodówki należy pozwolić, by ogrzała się do temperatury pokojowej (18°C do 28°C), odczekując przynajmniej 25–30 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego RoActemra. Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką. Zastrzyk musi być wykonany w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i

zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Jeśli po wkłuciu igły nie jest możliwe naciśnięcie tłoczka strzykawki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne lub lekko żółtawe lub jeśli którakolwiek część ampułko-strzykawki jest uszkodzona.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego RoActemra w ampułko-strzykawce podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 162 mg produktu leczniczego RoActemra (tocilizumabu) w 0,9 mL.

Produkt leczniczy RoActemra jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy immunoglobuliny G1 (IgG1), skierowanym przeciwko ludzkim rozpuszczalnym, jak i związanym z błonami komórkowymi receptorom interleukiny 6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (ACTPen).

Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.

Produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tocilizumab w postaci do podawania podskórnego jest podawany za pomocą jednorazowego półautomatycznego napełnionego wstrzykiwacza. Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS i/lub GCA.

U dzieci w wieku < 12 lat produktu nie należy podawać przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego ze względu na potencjalne ryzyko wykonania wstrzyknięcia domięśniowego, z uwagi na mniejszą grubość tkanki podskórnej w tej grupie pacjentów.

Pierwsze wstrzyknięcie należy wykonać pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Pacjent może samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra lub może to zrobić rodzic/opiekun pacjenta tylko wtedy, gdy lekarz stwierdzi, że jest to właściwe, a w razie konieczności pacjent lub rodzic/opiekun wyrazi zgodę na obserwację medyczną i zostanie przeszkolony w zakresie właściwej techniki wykonania wstrzyknięcia.

Pacjenci, którzy zmieniają leczenie z tocilizumabu w postaci dożylniej na formę podskórną, powinni podać pierwszą dawkę podskórną w terminie planowanej kolejnej dawki dożylniej, pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem leczniczym RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Powinna zostać oceniona możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta lub rodzica/opiekuna w domu oraz należy poinstruować pacjenta lub rodzica/opiekuna o konieczności poinformowania lekarza przed przyjęciem kolejnej dawki, jeśli wystąpią u pacjenta objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

RZS

Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnym raz w tygodniu.

Istnieją ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu leczniczy RoActemra z formy dożylniej na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach cotygodniowych.

Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylnego na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórnym dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylniej pod nadzorem wykwalifikowanego fachowego personelu medycznego.

GCA

Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórnym raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt leczniczy RoActemra może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów.

Produkt leczniczy RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby (patrz punkt 4.4).

W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta.

RZS i GCA

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

- Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	<p>Należy zmodyfikować dawki podawanych równocześnie leków z grupy DMARD (RZS) lub leków immunomodulujących (GCA) w przypadkach, gdy jest to właściwe.</p> <p>W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć częstości podawania produktu leczniczego RoActemra do jednej dawki co drugi tydzień lub przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).</p> <p>Należy wrócić do wykonywania iniekcji co tydzień lub co drugi tydzień, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p>
> 3 do 5 x GGN	<p>Należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości aminotransferaz osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN.</p> <p>W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN (potwierdzonych w powtórzonym badaniu, patrz punkt 4.4) należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra.</p>
> 5 x GGN	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC)

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem leczniczym RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$.

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/l$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki
ANC od 0,5 do 1	<p>Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra</p> <p>Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/l$, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.</p>
ANC < 0,5	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ³ /μL)	Zalecane postępowanie
od 50 do 100	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra Gdy liczba płytek krwi wzrośnie powyżej > 100 x 10 ³ /μL, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
< 50	Przerwanie podawania produktu leczniczego RoActemra

RZS i GCA

Pominięta dawka

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego cotygodniowo podskórnice w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnice co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Szczególne grupy pacjentów

U starszych pacjentów

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u starszych pacjentów w > 65 lat.

Osoby z niewydolnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu leczniczego RoActemra nie było badane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu ciężkim (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z niewydolnością wątroby

Produkt leczniczy RoActemra nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnice u dzieci od momentu narodzin do mniej niż 1 roku. Brak dostępnych danych.

Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o zmieniającą się w miarę upływu czasu masę ciała pacjenta.

Produkt leczniczy RoActemra może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia wynosi 162 mg podawana podskórnice raz na tydzień u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 162 mg podawana podskórnice raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.

U dzieci w wieku < 12 lat produktu nie należy podawać przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Masa ciała pacjentów musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnie.

Chorzy na wMIZS

Zalecana dawka u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia wynosi 162 mg podawana podskórnie raz na 2 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg lub 162 mg podawana podskórnie raz na 3 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.

U dzieci w wieku < 12 lat produktu nie należy podawać przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Dostosowanie dawki z powodu nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (uMIZS i wMIZS)

Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Ponieważ wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS lub wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności ALAT/AspAT.
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejdźciowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla wartości > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANC)

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymać dotychczasową dawkę.
ANC 0,5 do 1	Przejściowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra. Gdy wartość ANC wzrośnie > 1 x 10 ⁹ /l, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra.
ANC < 0,5	Przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

- Mała liczba płytek krwi

Wartość laboratoryjna (liczba komórek x 10 ⁹ /l)	Zalecane postępowanie
50 do 100	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejściowo przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra. Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10 ³ /μl, należy wznowić podawanie produktu leczniczego RoActemra.
< 50	Przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszoną częstotliwością dawkowania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS i wMIZS.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności dożylnego stosowania produktu leczniczego RoActemra u dzieci z chorobami innymi niż uMIZS lub wMIZS.

Dostępne dane dotyczące postaci dożylniej sugerują, że poprawę kliniczną obserwuje się w czasie 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy ponownie rozważyć kontynuację terapii.

Pominięta dawka

Jeśli pacjent z uMIZS pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie raz w tygodniu i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien zostać poinstruowany, by przyjąć pominiętą dawkę w kolejnym zaplanowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie raz na 2 tygodnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, powinien zostać poinstruowany, by jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a kolejną dawkę w następnym zaplanowanym terminie.

Jeśli pacjent z wMIZS pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie i upłynie nie więcej niż 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę w pierwotnie planowanym terminie. Jeśli pacjent pominie dawkę produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie i upłynie więcej niż 7 dni od dnia zaplanowanej dawki lub nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć produkt leczniczy RoActemra, powinien skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sposób podawania

Produkt leczniczy RoActemra jest przeznaczony do stosowania podskórnego.

Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt leczniczy RoActemra, jeśli ich lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 mL) wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego RoActemra we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podano w ulotce dołączonej do opakowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy RoActemra w postaci do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa i numer serii podawanego produktu powinny zostać jasno zapisane (lub odnotowane) w dokumentacji pacjenta.

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt leczniczy RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym RoActemra u chorych z czynnym zakażeniem (patrz punkt 4.3). Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu leczniczego RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia (patrz punkt 4.8). Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi tj. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc, które mogą predysponować do zakażeń.

Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne takie jak produkt leczniczy RoActemra, gdyż objawy i symptomy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone z powodu stłumienia reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie produktu leczniczego RoActemra na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia. Pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego RoActemra powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwpłatkowe. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

Pacjentów oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS lub wMIZS należy poinstruować, aby zwrócili się do lekarza, jeśli w trakcie lub po terapii produktem leczniczym RoActemra wystąpią objawy wskazujące na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, niewielka gorączka).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z produktem leczniczym RoActemra nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra (patrz punkt 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8). Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia produktem leczniczym RoActemra, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego RoActemra, rozpocząć odpowiednie leczenie i na stałe zrezygnować ze stosowania produktu leczniczego RoActemra.

Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hepatotoksyczność

W trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym (patrz punkt 4.8). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem leczniczym RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie dodatkowych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny.

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra obserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez lek, w tym ostrą niewydolność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Ciężkie uszkodzenie wątroby występowało w okresie od 2 tygodni do ponad 5 lat po rozpoczęciu przyjmowania produktu leczniczego RoActemra. Opisywano przypadki niewydolności wątroby prowadzącej do przeszczepu wątroby. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) $> 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym RoActemra pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times$ GGN.

U chorych na RZS, GCA, wMIZS i uMIZS AlAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerwania podawania produktu leczniczego RoActemra, w oparciu o aktywności aminotransferaz – patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3\text{--}5 \times$ GGN należy przerwać terapię produktem leczniczym RoActemra.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF.

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu leczniczego RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli wartość ANC jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu L$.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu leczniczego RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń.

U chorych na RZS i GCA liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować 4 do 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi – patrz punkt 4.2.

U pacjentów z uMIZS i wMIZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować w czasie drugiego podania produktu leczniczego, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (patrz punkt 4.2).

Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów (patrz punkt 4.8).

U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów.

U pacjentów z RZS i GCA ocenę parametrów lipidowych należy wykonać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na nowopowstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu leczniczego RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Nowotwór złośliwy

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych.

Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko rozwinięcia się złośliwego procesu nowotworowego.

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem leczniczym RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra u wszystkich pacjentów, a szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

GCA

Produkt leczniczy RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona.

Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

uMIZS

Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Równoczesne podanie pojedynczej dawki produktu leczniczego RoActemra wynoszącej 10 mg/kg mc. razem z metotreksatem (MTX) w dawce 10–25 mg raz na tydzień nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na MTX.

Analizy farmakokinetyki populacyjnej nie wykazały wpływu metotreksatu (MTX), niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub glikokortykosteroidów na klirens produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z RZS. U pacjentów z GCA nie obserwowano wpływu skumulowanej dawki kortykosteroidów na ekspozycję na produkt leczniczy RoActemra.

Ekspresja wątrobowych enzymów kompleksu CYP450 jest hamowana przez cytokiny, takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny. Dlatego też leczenie silnym inhibitorem cytokin, takim jak produkt leczniczy RoActemra, może spowodować odwrócenie tej tendencji z następczym zwiększeniem aktywności CYP450.

Badania *in vitro* na hodowli ludzkich hepatocytów wykazały, że IL-6 powoduje zmniejszenie ekspresji enzymów CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP3A4. Produkt leczniczy RoActemra normalizuje ekspresję tych enzymów.

W badaniu u chorych na RZS po tygodniu od podania pojedynczej dawki produktu leczniczego RoActemra poziomy symwastatyny (CYP3A4) zmniejszyły się o 57%, do poziomu porównywalnego lub nieznacznie wyższego, jaki obserwowano u zdrowych ochotników.

Rozpoczynając lub kończąc leczenie produktem leczniczym RoActemra, należy monitorować chorych przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, fenpropion, warfaryna, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania ($t_{1/2}$) wpływ produktu leczniczego RoActemra na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym RoActemra i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży. Badanie na zwierzętach wykazało zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Nie należy stosować produktu leczniczego RoActemra u kobiet w ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy RoActemra przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania produktu leczniczego RoActemra do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania produktu leczniczego RoActemra należy podejmować, mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia produktem leczniczym RoActemra dla pacjentki.

Płodność

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia produktem leczniczym RoActemra na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy RoActemra ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8, zawroty głowy).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 4510 pacjentów ekspozowanych na produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych; większość z tych pacjentów uczestniczyła w badaniach w RZS (n=4009), natomiast pozostałe doświadczenia pochodzą z badań w GCA (n=149), wMIZS (n=240) i uMIZS (n=112). Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra w tych wskazaniach pozostaje podobny i nieodróżniony.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Lista działań niepożądanych zebranych w tabelach

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Odpowiednie kategorie częstości występowania opierają się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Lista działań niepożądanych występujących u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra.

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, Neutropenia, Hipofibrynogenemia	-	
Zburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (ze skutkiem śmiertelnym) ^{1, 2, 3}
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	-	Hipertrójglicerydemia	

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zawroty głowy	-	
Zaburzenia narządu wzroku	-	Zapalenie spojówek	-	
Zaburzenia naczyniowe	-	Nadciśnienie	-	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność	-	
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Polekowe uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, pokrzywka	-	Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Kamica nerkowa	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyny w miejscu podania leku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości	-	
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej*	-	

* Obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego (patrz poniższy opis)

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

³ To działanie niepożądane zostało zidentyfikowane podczas monitorowania bezpieczeństwa stosowania leku po jego wprowadzeniu do obrotu, ale nie było obserwowane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Kategorie częstości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie łącznej liczby pacjentów poddanych działaniu TCZ podczas badań klinicznych.

Stosowanie podskórne

RZS

Bezpieczeństwo podskórnie podawanego produktu leczniczego RoActemra u chorych na RZS oceniano w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym, wielośrodowym badaniu – SC-I. SC-I było badaniem równoważności (non-inferiority) obejmującym 1262 chorych na RZS, służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie niebiologicznymi lekami DMARD. Bezpieczeństwo i

immunogenność określone dla produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla produktu leczniczego RoActemra podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych niepożądanych działań leku (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej lek podskórnie w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której podawano podskórnie placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W trakcie 6-miesięcznego okresu kontrolowanego badania SC-I częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła dla podawanego podskórnie, cotygodniowo produktu leczniczego RoActemra 10,1% (64/631) i placebo (grupa leczona lekiem podawanym dożylnie) 2,4% (15/631). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (jak rumień, świąd, ból i krwiak) miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Większość z nich ustępowała bez leczenia i bez konieczności odstawienia leku.

Immunogenność

W badaniu SC-I ogółem 625 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg tygodniowo przebadano pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra w przeciągu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U pięciu pacjentów (0,8%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra; u wszystkich tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. U jednego pacjenta (0,2%) wykryto przeciwciało przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.

W badaniu SC-II przebadano ogółem 434 pacjentów otrzymujących co drugi tydzień 162 mg produktu leczniczego RoActemra pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra w przeciągu 6-miesięcznego okresu kontrolnego. U siedmiu pacjentów (1,6%) wykryto przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra; u sześciu (1,4%) z tych pacjentów były obecne przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. U czterech pacjentów (0,9%) wykryto przeciwciało przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE.

Nie zauważono zależności między wytwarzaniem przeciwciał a odpowiedzią na leczenie lub działaniami niepożądanymi.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I u 2,9% pacjentów w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$.

Nie stwierdzono jednoznacznego powiązania pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

W czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I u żadnego z pacjentów, w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie nie wystąpił spadek liczby płytek krwi $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego produktu leczniczego RoActemra SC-I w przypadku cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie, u odpowiednio 6,5% i 1,4% pacjentów wystąpił wzrost aktywności AlAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN.

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie monitorowania laboratoryjnego w okresie 6-miesięcznej fazy kontrolowanej badania klinicznego SC-I z produktem leczniczym RoActemra u 19% pacjentów w przypadku

cotygodniowego przyjmowania dawki podskórnie zarejestrowano trwałe podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), z czego u 9% pacjentów zarejestrowano trwałe podwyższenie LDL do \geq 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Stosowanie podskórne

uMIZS

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej oceniano u 51 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 1 do 17 lat) chorych na uMIZS. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z uMIZS były na ogół podobne pod względem rodzaju do działań obserwowanych u pacjentów z RZS (patrz punkt Działania niepożądane powyżej).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń u pacjentów z uMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej była porównywalna z częstością u pacjentów z uMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniu z podskórnym podaniem leku (badanie WA28118) łącznie u 41,2% (21/51) pacjentów z uMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, świąd, ból i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia. Większość zgłaszanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia miała nasilenie stopnia 1. i wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako zdarzenia nieciężkie i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania leku.

Immunogenność

W badaniu z postacią podskórną (WA28118) u 46 z 51 (90,2%) pacjentów badanych na obecność przeciwciał przeciwko tocilizumabowi przed rozpoczęciem leczenia dostępny był przynajmniej jeden wynik badania przesiewowego po rozpoczęciu leczenia. U żadnego pacjenta nie doszło do rozwoju przeciwciał przeciwko tocilizumabowi względem pomiaru wyjściowego.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

W 52-tygodniowym otwartym badaniu z postacią podskórną (WA28118) zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 23,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu l$ wystąpiło u 2% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności ALAT lub AspAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,8% i 4,0% pacjentów leczonych podskórną postacią produktu leczniczego RoActemra.

Parametry gospodarki lipidowej

W 52-tygodniowym otwartym badaniu z postacią podskórną (WA28118) u 23,4% i 35,4% pacjentów wystąpiło odpowiednio zwiększenie frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dl oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dl w wybranym momencie trwania badania w stosunku do pomiaru początkowego.

Stosowanie podskórne

wMIZS

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej oceniano także u 52 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży chorych na wMIZS. Całkowita ekspozycja na produkt leczniczy RoActemra w populacji z wMIZS przyjmującej lek wynosiła 184,4 pacjentolat w przypadku postaci dożylniej i 50,4 pacjentolat w przypadku postaci podskórnej tocilizumabu. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z wMIZS był zasadniczo zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (patrz Tabela 1). Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u pacjentów z wMIZS po otrzymaniu produktu leczniczego RoActemra we wstrzyknięciu podskórnym w porównaniu z dorosłymi pacjentami z RZS.

Zakażenia

W badaniu z podskórnym podawaniem produktu leczniczego RoActemra częstość występowania zakażeń u pacjentów z wMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej była porównywalna z częstością u pacjentów z wMIZS leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci dożylniej.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łącznie u 28,8% (15/52) pacjentów z wMIZS wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 44% pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg w porównaniu z 14,8% pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był rumień, obrzęk, krwihak, ból i świąd. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia były zgłaszane jako nieciężkie zdarzenia stopnia 1. i żadna reakcja w miejscu wstrzyknięcia nie wymagała zakończenia lub przerwania podawania leku.

Immunogenność

W badaniu z postacią podskórną u 5,8% [3/52] pacjentów rozwinęły się przeciwciała neutralizujące przeciwko tocilizumabowi bez wystąpienia ciężkiej lub klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości. Jeden spośród tych 3 pacjentów wycofał się z udziału w badaniu. Nie obserwowano korelacji pomiędzy pojawieniem się przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

Podczas rutynowego monitorowania wartości laboratoryjnych w populacji przyjmującej produkt leczniczy RoActemra zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 15,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra w postaci podskórnej. Zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT do poziomu $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło odpowiednio u 9,6% i 3,8% pacjentów leczonych podskórną postacią produktu leczniczego RoActemra. U żadnego z pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra nie doszło do zmniejszenia liczby płytek krwi do wartości $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Parametry gospodarki lipidowej

W badaniu z postacią podskórną u 14,3% i 12,8% pacjentów wystąpiło odpowiednio zwiększenie frakcji LDL cholesterolu do wartości ≥ 130 mg/dl oraz cholesterolu całkowitego do wartości ≥ 200 mg/dl w wybranym momencie trwania badania w stosunku do pomiaru początkowego.

Stosowanie podskórne

GCA

Bezpieczeństwo podskórnego stosowania produktu leczniczego RoActemra oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjentolat w populacji leczonej produktem leczniczym RoActemra wyniósł 138,5 pacjentolat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślełą próbą. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach przyjmujących produkt leczniczy RoActemra był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra (patrz Tabela 1).

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń/ciężkich zakażeń była wyważona pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy RoActemra raz na tydzień (200,2/ 9,7 zdarzeń na 100 pacjentolat), a grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (156,0/ 4,2 zdarzenia na 100 pacjentolat) i grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniowym leczeniem prednizonem w malejących dawkach (210,2/ 12,5 zdarzeń na 100 pacjentolat).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnym raz w tygodniu, łącznie 6% (6/100) pacjentów zgłaszało występowanie działania niepożądanego w miejscu podskórnego wstrzyknięcia leku. Żadna z reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie była zgłaszana jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub zdarzenie wymagające zakończenia leczenia.

Immunogenność

W grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie raz w tygodniu u jednego pacjenta (1,1%, 1/95) pojawiły się przeciwciała neutralizujące przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra, jednak nie były to przeciwciała przeciwko izotypowi immunoglobuliny IgE. U tego pacjenta nie wystąpiła reakcja nadwrażliwości, ani reakcja w miejscu wstrzyknięcia leku.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra nastąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$ u 4% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu. Takie zmniejszenie nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Płytki krwi

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra u jednego pacjenta (1%, 1/100) z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu wystąpiło pojedyncze przejściowe zmniejszenie liczby płytek krwi do $<100 \times 10^3/\mu L$ bez powiązanych z nim zdarzeń krwawienia. Zmniejszenie liczby płytek krwi do wartości poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ nie było obserwowane w żadnej z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra zwiększenie aktywności ALAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 3% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w porównaniu z 2% pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu. Zwiększenie aktywności AspAT > 3 GGN wystąpiło u 1% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w porównaniu z żadnym pacjentem z grup otrzymujących placebo w skojarzeniu z malejącymi dawkami prednizonu.

Parametry gospodarki lipidowej

Podczas rutynowego monitorowania laboratoryjnego w 12-miesięcznym kontrolowanym badaniu klinicznym z produktem leczniczym RoActemra, u 34% pacjentów z grupy otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu wystąpiło trwale zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dL), przy czym u 15% pacjentów wystąpiło trwale zwiększenie frakcji LDL do $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dL).

Podanie dożylnie

RZS

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego RoActemra oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo (badania II, III, IV i V), w 1 badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań (patrz punkt 5.1).

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślełą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach (badanie I, III, IV i V) oraz do 2 lat w jednym badaniu (badanie II). W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą 774 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało produkt leczniczy RoActemra dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX lub innymi lekami DMARD, a 288 chorych otrzymywało produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na produkt leczniczy RoActemra objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego RoActemra w okresie badania kontrolowanego z podwójnie ślełą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z

całkowitej liczby 4009 pacjentów w tej populacji 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 – przez co najmniej jeden rok, 2806 – przez co najmniej 2 lata, a 1222 – przez 3 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość ciężkich zakażeń podczas stosowania produktu leczniczego RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. razem z lekami z grupy DMARD wynosiła 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w porównaniu do 3,9 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD. W badaniu, w trakcie którego podawano leki w monoterapii, częstość ciężkich zakażeń wynosiła 3,6 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i 1,5 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji w grupie otrzymującej metotreksat.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wyniosła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę, która może obejmować płuca lub być zlokalizowana poza płucami, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodomykozę i zakażenie *pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

Zaburzona czynność płuc może zwiększać ryzyko rozwoju zakażeń. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc (w tym zapalenie płuc i zwłóknienie płuc), które w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

Perforacja przewodu pokarmowego

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego u leczonych produktem leczniczym RoActemra wynosiła 0,26 na 100 pacjentolat. W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość perforacji przewodu pokarmowego wynosiła 0,28 na 100 pacjentolat. Przypadki perforacji przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra pierwotnie zgłaszano jako powikłania zapalenia uchyłków jelita, włączając uogólnione ropne zapalenie otrzewnej, perforację w obrębie dolnego odcinka przewodu pokarmowego, przetokę i ropień.

Reakcje związane z infuzją

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z infuzją (wybrane zdarzenia występujące podczas lub w ciągu 24 godzin od wlewu preparatu) zgłoszono u 6,9% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD i u 5,1% pacjentów otrzymujących placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zdarzenia zgłaszane w trakcie podawania wlewu dożylnego obejmowały głównie epizody nadciśnienia; zdarzenia zgłaszane w ciągu 24 godzin od zakończenia podawania wlewu obejmowały ból głowy i reakcje skórne (wysypka, pokrzywka). Zdarzenia te nie wymagały zmiany leczenia.

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 8 na 4009 pacjentów, 0,2%) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem produktu leczniczego RoActemra i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4%) leczonych produktem leczniczym RoActemra w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje

te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.4). Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano występowanie śmiertelnych przypadków anafilaksji w czasie leczenia z dożylnym podawaniem produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przebadano ogółem 2876 pacjentów pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra. Przeciwciała przeciwko produktowi leczniczemu RoActemra stwierdzono u 46 pacjentów (1,6%), z których w 6 przypadkach współwystępowała medycznie istotna reakcja nadwrażliwości, która u 5 pacjentów stała się przyczyną trwałego przerwania leczenia. U trzydziestu pacjentów (1,1%) doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących.

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 3,4% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w porównaniu do $< 0,1\%$ chorych przyjmujących placebo razem z lekami z grupy DMARD. U około połowy pacjentów, u których ANC wynosiła $< 1 \times 10^9/l$, zaburzenie to wystąpiło w ciągu 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ zgłoszono u 0,3% chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych była zgodna z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Płytki krwi

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych zmniejszenie liczby płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$ wystąpiło u 1,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD w porównaniu do $< 1\%$ chorych przyjmujących placebo razem z lekiem z grupy DMARD. Zmniejszeniom liczby płytek krwi nie towarzyszyły krwawienia.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zmniejszenia liczby płytek krwi były zgodne z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przejściowe zwiększenie aktywności AlAT/AspAT > 3 x górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 2,1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w porównaniu do 4,9% chorych przyjmujących metotreksat i u 6,5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do 1,5% u chorych przyjmujących placebo w skojarzeniu z DMARD.

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do produktu leczniczego RoActemra podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie produktem leczniczym RoActemra. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, częstość występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania

parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do 2 x GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej > 2 x GGN.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia sposób oraz częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były zgodne z danymi, które zgłoszono w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, cholesterolu LDL i (lub) cholesterolu HDL. Na podstawie rutynowego monitorowania laboratoryjnego u około 24% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15% chorych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

W trakcie kontrolowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, sposób oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

Dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej częstości występowania nowotworów złośliwych w następstwie ekspozycji na produkt leczniczy RoActemra. Trwają długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo tocilizumabu.

Reakcje skórne

Rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Stevensa-Johnsona po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego RoActemra są ograniczone. Zgłoszono jedno zdarzenie przypadkowego przedawkowania, w którym chory ze szpiczakiem mnogim otrzymał dożylnie pojedynczą dawkę w wysokości 40 mg/kg mc. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

U zdrowych ochotników, którzy otrzymali pojedynczą dawkę w wysokości do 28 mg/kg mc. nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek wystąpiła neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki leczniczej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy RoActemra wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że produkt leczniczy RoActemra hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem produktu leczniczego RoActemra w RZS obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia surowiczego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie produktu leczniczego RoActemra wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez produkt leczniczy RoActemra działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra stężenie CRP ulegało zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym samym poziomie do końca trwania leczenia.

W badaniu klinicznym WA28119 w GCA obserwowano podobne szybkie zmniejszenie stężenia CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano produkt leczniczy RoActemra w dawce od 2 do 28 mg/kg mc. dożylnie i 81 do 162 mg podskórnie, 2 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu produktu leczniczego RoActemra (patrz punkt 4.8).

Stosowanie podskórne

RZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oraz odpowiedzi radiologicznej oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach kontrolowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. Do udziału w badaniu I (SC-I) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 4 bolesne i 4 obrzęknięte stawy. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniejsze leczenie z zastosowaniem niebiologicznych leków DMARD. Do udziału w badaniu II (SC-II) kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym umiarkowanym lub ciężkim RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów ACR i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

Przejście z postaci dożylniej, podawanej co 4 tygodnie w dawce 8 mg/kg mc. do podawanej podskórnie raz w tygodniu dawki 162 mg zmienia ekspozycję pacjenta na lek. Zakres ekspozycji zmienia się wraz z masą ciała pacjenta (wzrost u pacjentów o niskiej masie ciała i spadek u pacjentów o dużej masie ciała), ale wynik kliniczny jest spójny z wynikiem obserwowanym u pacjentów leczonych lekiem podawanym dożylnie.

Odpowiedź kliniczna

Badanie SC-I oceniało pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim czynnym RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, jednym lub więcej lekami z grupy DMARD, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. W badaniu SC-I

1262 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg podskórnie raz w tygodniu lub produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. dożylnie podawany co cztery tygodnie w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy DMARD. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu była różnica odsetka pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Wyniki z badania SC-I pokazano w Tabeli 2.

Tabela 2. Odpowiedzi ACR w badaniu SC-I w 24. tygodniu (% pacjentów)

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg co tydzień + DMARD N = 558	TCZ IV 8 mg/kg mc. + DMARD N = 537
ACR20 w 24. tygodniu	69,4%	73,4%
Różnica ważona (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 w 24. tygodniu	47,0%	48,6%
Różnica ważona (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 w 24. tygodniu	24,0%	27,9%
Różnica ważona (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ – tocilizumab

^a – populacja zgodnie z protokołem

U pacjentów w badaniu SC-I wartości wyjściowe średniego wskaźnika aktywności choroby (DAS28) wynosiły 6,6 oraz 6,7, odpowiednio dla grup otrzymujących lek podskórnie i dożylnie. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej (średnia poprawa) do 3,5 w obu badanych grupach; podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących lek podskórnie (38,4%) i dożylnie (36,9%) osiągnął kliniczną remisję określoną na podstawie wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6).

Odpowiedź radiologiczna

Odpowiedź radiologiczną po podawanym podskórnie produkcie leczniczym RoActemra oceniano w wielośrodkowym, kontrolowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów z czynnym RZS (SC-II). W badaniu SC-II oceniano pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim RZS, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź kliniczną na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne, obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD, gdzie u około 20% pacjentów w wywiadzie stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej jednym inhibitorem TNF. Do udziału w badaniu kwalifikowani byli pacjenci w wieku powyżej 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów ACR, u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów. W badaniu SC-II 656 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 162 mg podskórnie co drugi tydzień lub placebo, w skojarzeniu z niebiologicznymi lekami z grupy DMARD.

W badaniu SC-II zahamowanie uszkodzeń strukturalnych stawów oceniano radiologicznie i wyrażano jako zmianę średniej wartości wskaźnika Sharpa w modyfikacji van der Heijde (mTSS) od wartości wyjściowej. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano w 24. tygodniu przy istotnym zmniejszeniu progresji radiologicznej u chorych otrzymujących podskórnie produkt leczniczy RoActemra w porównaniu do placebo (wartość średnia mTSS 0,62 vs. 1,23, p = 0,0149; van Elteren). Wyniki te są spójne z wynikami obserwowanymi w przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra podawanym dożylnie.

W 24. tygodniu badania SC-II osiągnięto odsetki odpowiedzi ACR20 wynoszące 60,9%, ACR50 wynoszące 39,8% i ACR70 wynoszące 19,7% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym RoActemra podawanym podskórnie co drugi tydzień, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo,

gdzie odsetki odpowiedzi wynosiły: ACR20: 31,5%, ACR50: 12,3% i ACR70: 5,0%. Średnia wartość początkowa wskaźnika DAS28 wynosiła 6,7 w grupie pacjentów otrzymujących lek podskórnie i 6,6 w grupie otrzymującej placebo. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej do 3,1 w grupie otrzymującej lek podskórnie i do 1,7 w grupie otrzymującej placebo; odsetek pacjentów ze wskaźnikiem DAS28 < 2,6 wynosił 32,0% w grupie otrzymującej lek podskórnie i 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

W badaniu SC-I po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej wyniósł 0,6 w obu grupach – otrzymującej lek podskórnie i dożylnie. Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był porównywalny dla grupy otrzymującej lek podskórnie (65,2%) i dożylnie (67,4%), z ważoną różnicą w proporcjach wynoszącą - 2,3% (95% CI - 8,1; 3,4). Dla SF-36 średnia zmiana poziomu aktywności umysłowej od wartości początkowej w 24. tygodniu badania wyniosła 6,22 dla grupy otrzymującej lek podskórnie i 6,54 dla grupy otrzymującej lek dożylnie; wynik dla zmiany poziomu aktywności fizycznej był podobny i wyniósł odpowiednio 9,49 oraz 9,65.

W badaniu SC-II po 24. tygodniu średni spadek HAQ-DI od wartości początkowej był znacząco wyższy dla pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra co drugi tydzień podskórnie (0,4) w porównaniu z grupą placebo (0,3). Odsetek pacjentów osiągających istotną klinicznie poprawę wskaźnika HAQ-DI w 24. tygodniu badania (zmiana względem wartości początkowej o $\geq 0,3$ jednostki) był wyższy dla grupy otrzymującej lek podskórnie co drugi tydzień (58%) w porównaniu z grupą placebo (46,8%). Wskaźnik SF-36 (średnia zmiana w poziomach aktywności umysłowej i fizycznej) był znacząco wyższy dla grupy otrzymującej produkt leczniczy RoActemra podskórnie (6,5 i 5,3) w porównaniu z grupą placebo (3,8 i 2,9).

Stosowanie podskórne

uMIZS

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wielośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania (WA28118) z udziałem populacji dzieci i młodzieży chorych na uMIZS w wieku od 1 roku do 17 lat, w celu określenia odpowiedniej podskórnej dawki produktu leczniczego RoActemra umożliwiającej osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali produkt leczniczy RoActemra w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.); pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=26) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra podawaną co tydzień (QW), a pacjenci ważący mniej niż 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra co 10 dni (Q10D; n=8) lub co 2 tygodnie (Q2W; n=17), przez 52 tygodnie. Spośród tych 51 pacjentów 26 (51%) nie było wcześniej leczonych produktem leczniczym RoActemra, a 25 (49%) otrzymywało wcześniej produkt leczniczy RoActemra dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej powodował poprawę wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności, w tym wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem oraz utrzymywał wartość wszystkich eksploracyjnych parametrów skuteczności u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną produktu leczniczego RoActemra, przez cały czas trwania badania w obu grupach wyodrębnionych na podstawie masy ciała (poniżej 30 kg i ≥ 30 kg).

Stosowanie podskórne

wMIZS

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzono 52-tygodniowe, otwarte, wielośrodkowe badanie właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania z udziałem populacji dzieci i młodzieży chorych na wMIZS w wieku od 1 roku do 17 lat, aby określić odpowiednią podskórną dawkę produktu leczniczego RoActemra umożliwiającą osiągnięcie porównywalnych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz bezpieczeństwa stosowania, co schemat leczenia dożylnego.

Pacjenci kwalifikujący się do badania otrzymywali tocilizumab w dawkach ustalanych na podstawie masy ciała (mc.); pacjenci ważący ≥ 30 kg (n=25) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra podawaną co 2 tygodnie (Q2W), a pacjenci ważący mniej niż 30 kg (n=27) otrzymywali dawkę 162 mg produktu leczniczego RoActemra co 3 tygodnie (Q3W) przez 52 tygodnie. Spośród tych 52 pacjentów 37 (71%) nie było wcześniej leczonych produktem leczniczym RoActemra, a 15 (29%) otrzymywało wcześniej produkt leczniczy RoActemra dożylnie, po czym zmienili oni leczenie na produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej w chwili rozpoczynania udziału w badaniu.

Schematy podawania produktu leczniczego RoActemra w postaci podskórnej w dawce 162 mg Q3W u pacjentów ważących mniej niż 30 kg oraz w dawce 162 mg Q2W u pacjentów ważących ≥ 30 kg skutkują ekspozycją farmakokinetyczną oraz odpowiedziami farmakodynamicznymi podobnymi do tych wyników uzyskanych w zaakceptowanej postaci dożylnej produktu leczniczego RoActemra w leczeniu wMIZS.

Wyniki eksploracyjnej analizy skuteczności wykazały, że produkt leczniczy RoActemra w postaci podskórnej powodował poprawę mediany wskaźnika aktywności młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS)-71 u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem leczniczym RoActemra oraz utrzymywał medianę wartości JADAS-71 u pacjentów, którzy zmienili leczenie z postaci dożylnej na postać podskórną produktu leczniczego RoActemra, przez cały czas trwania badania w obu grupach wyodrębnionych na podstawie masy ciała (poniżej 30 kg i ≥ 30 kg).

Stosowanie podskórne

GCA

Skuteczność kliniczna

Badanie WA28119 było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślepą próbą oceniającym lepszą skuteczność (superiority), przeprowadzonym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z GCA.

Dwustu pięćdziesięciu jeden (251) pacjentów z pierwszym wystąpieniem lub nawrotem GCA zostało włączonych do badania i przydzielonych do jednego z czterech ramion leczenia. Badanie składało się z 52-tygodniowego okresu leczenia zaślepionego (Część 1), po którym następowała 104-tygodniowa otwarta faza przedłużenia badania (Część 2). Celem Części 2 była ocena długoterminowego bezpieczeństwa i utrzymania skuteczności po 52 tygodniach leczenia produktem leczniczym RoActemra, zbadanie odsetka nawrotów i stopnia kontynuacji leczenia produktem leczniczym RoActemra po upływie 52 tygodni oraz sprawdzenie potencjalnego mniejszego zużycia steroidów w dłuższej perspektywie dzięki terapii produktem leczniczym RoActemra.

Dwie podskórne dawki produktu leczniczego RoActemra (dawka 162 mg podawana co tydzień i dawka 162 mg podawana co dwa tygodnie) były porównywane z dwiema różnymi grupami kontrolnymi stosującymi placebo z randomizacją przeprowadzoną w stosunku 2:1:1:1.

Wszyscy pacjenci otrzymywali jako podstawowe leczenie glikokortykosteroidy (prednizon). Każda z grup leczonych produktem leczniczym RoActemra i jedna z grup otrzymujących placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego zmniejszania dawki prednizonu w okresie 26 tygodni, natomiast druga grupa otrzymująca placebo stosowała określony wcześniej schemat stopniowego

zmniejszania dawki prednizonu w okresie 52 tygodni, co miało w większym stopniu odpowiadać standardowej praktyce.

Okres przyjmowania glikokortykosteroidów podczas screeningu i przed włączeniem produktu leczniczego RoActemra (lub placebo) był porównywalny we wszystkich 4 grupach (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Czas trwania leczenia kortykosteroidami podczas screeningu w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=51	RoActemra 162 mg SC co tydzień + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu N=49
Czas trwania (dni)				
Średnia (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

W badaniu został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności, oceniany na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli trwałą remisję w tygodniu 52. przy braku stosowania steroidów, przyjmując produkt leczniczy RoActemra w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Osiągnięty został także najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy, również oparty na odsetku pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52., porównujący tocilizumab w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (Tabela 4).

Statystycznie istotnie lepszy efekt leczenia na korzyść produktu leczniczego RoActemra względem placebo w osiągnięciu trwałej remisji bez stosowania steroidów w 52. tygodniu badania obserwowano podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także w porównaniu z placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu.

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję w tygodniu 52. został przedstawiony w Tabeli 4.

Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra raz na tydzień w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz z grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także wykazała istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (przy porównaniu na poziomie istotności 0,01). Produkt leczniczy RoActemra podawany podskórnie raz w tygodniu powodował również klinicznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy weszli do badania z nawracającym GCA, jak również u pacjentów z pierwszym wystąpieniem choroby, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (Tabela 4).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Skumulowana dawka prednizonu w tygodniu 52. była istotnie niższa w obydwu grupach otrzymujących produkt leczniczy RoActemra, w porównaniu z dwiema grupami placebo (Tabela 4). W oddzielnej analizie pacjentów, którzy otrzymali doraźnie prednizon w leczeniu zaostrzenia GCA w pierwszych 52 tygodniach, skumulowana dawka prednizonu była bardzo zróżnicowana. Mediana dawek stosowanych doraźnie u pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie wyniosła odpowiednio 3129,75 mg i 3847 mg. Obie te wartości były znacząco niższe niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu i placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, które wynosiły odpowiednio 4023,5 mg i 5389,5 mg.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu WA28119

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	RoActemra 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy				
Trwała remisja (grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+52)				
Pacjenci z odpowiedzią w tygodniu 52., n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nieskorygowana różnica w odsetkach (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41 ;60,41)

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	RoActemra 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Inne drugorzędowe punkty końcowe				
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (grupy tocilizumabu w por. z placebo+52)	N/A	N/A	0,23*** (0,09;0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21;2,10)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z nawrotem; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo+26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem GCA; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Czas do pierwszego zaostrzenia GCA ¹ (pacjenci z pierwszym wystąpieniem GCA; grupy przyjmujące tocilizumab w por. z placebo + 52) HR (99% CI)				
Skumulowana dawka glikokortykosteroidów (mg)				
mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo+26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana w tygodniu 52. (grupy tocilizumabu w por. z placebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploracyjne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik nawrotów, tydzień 52. [§]				
Średnia (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (próg istotności dla testów przewagi (superiority) w odniesieniu do pierwszorzędnego i najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego)

***Opisowa wartość p ≤0,005

**** **Zaostrzenie: nawrót objawów lub symptomów GCA i (lub) OB ≥ 30 mm/h – wymagane zwiększenie dawki prednizonu**

Remisja: brak zaostrzenia choroby i normalizacja CRP

Trwała remisja: remisja od 12 do 52 tygodnia – pacjenci muszą stosować się do określonego przez protokół schematu redukcji dawek prednizonu

¹ analiza czasu (wyrażonego w dniach) pomiędzy remisją kliniczną a pierwszym zaostrzeniem choroby

² wartości p są określane przy użyciu analizy Van Elterena dla danych nieparametrycznych

[§] analizy statystyczne nie zostały przeprowadzone

N/A= Nie dotyczy

HR = Współczynnik ryzyka

CI = Przedział ufności

Wyniki w zakresie oceny jakości życia

W badaniu WA28119 wyniki kwestionariusza SF-36 zostały rozdzielone na sumaryczne wyniki dotyczące stanu fizycznego i psychicznego (odpowiednio PCS i MCS). Średnia zmiana w PCS do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych była większa (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie (odpowiednio 4,10; 2,76) niż w dwóch grupach placebo (placebo plus 26 tygodni prednizonu; -0,28, placebo plus 52 tygodnie prednizonu; -1,49), chociaż tylko porównanie pomiędzy produktem leczniczym RoActemra podawanym raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32) wykazało statystycznie istotną różnicę ($p=0,0024$). W przypadku MCS średnia zmiana do tygodnia 52. względem wartości wyjściowych zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu, jak i w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz na dwa tygodnie (odpowiednio 7,28; 6,12) była większa niż w grupie placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu [2,84] (choć różnice nie były statystycznie istotne [$p=0,0252$ dla dawkowania raz w tygodniu, $p=0,1468$ dla dawkowania raz na dwa tygodnie]) i były podobne do wyników uzyskanych w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu [6,67].

Globalna ocena aktywności choroby wg pacjenta była przeprowadzana w skali wzrokowo-analogowej (VAS) 0-100mm. Średnia zmiana w globalnej ocenie pacjenta w skali VAS od stanu początkowego do tygodnia 52. była mniejsza (wykazując większą poprawę) w grupach stosujących produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie [odpowiednio -19,0; -25,3], niż w obu grupach placebo [placebo plus 26 tygodni -3,4, placebo plus 52 tygodnie -7,2], chociaż tylko grupa otrzymująca produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu wykazywała statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo [placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0059$ i placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0081$].

We wszystkich grupach obliczono zmiany w wyniku kwestionariusza FACIT-Fatigue od wartości początkowych do tygodnia 52. Średnie [SD] wyniki zmian były następujące: produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu plus 26 tygodni prednizonu 5,61 [10,115], produkt leczniczy RoActemra raz na dwa tygodnie plus 26 tygodni prednizonu 1,81 [8,836], placebo plus 26 tygodni prednizonu 0,26 [10,702] i placebo plus 52 tygodnie prednizonu -1,63 [6,753].

Zmiana w wynikach EQ5D od wartości wyjściowych do tygodnia 52. wyniosła 0,10 [0,198] w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra raz w tygodniu w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,05 [0,215] w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra co dwa tygodnie w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, 0,07 [0,293] w grupie placebo plus 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu i -0,02 [0,159] w grupie placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu.

Wyższe wartości sygnalizują poprawę zarówno w kwestionariuszu FACIT-Fatigue, jak i EQ5D.

Podanie dożylnie

RZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego RoActemra w zakresie łagodzenia objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS oceniano w pięciu wielośrodkowych, randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W badaniach I–V wzięli udział pacjenci w wieku ≥ 18 lat z czynnym RZS rozpoznany na podstawie kryteriów American College of Rheumatology (ACR) i u których wyjściowo stwierdzono co najmniej 8 bolesnych i 6 obrzękniętych stawów.

W badaniu I produkt leczniczy RoActemra podawano dożylnie co czwarty tydzień w monoterapii. W badaniach II, III i V porównywano produkt leczniczy RoActemra podawany dożylnie raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z metotreksatem do leczenia placebo z metotreksatem. W badaniu IV

porównywano leczenie produktem leczniczym RoActemra podawanym dożylnie co czwarty tydzień w skojarzeniu z innym lekiem z grupy DMARD do leczenia placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych pięciu badań był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 w 24. tygodniu.

W badaniu I wzięło udział 673 pacjentów, którzy nie byli leczeni metotreksatem w ciągu sześciu miesięcy poprzedzających randomizację i u których nie zachodziła konieczność przerwania podawania metotreksatu z powodu istotnych klinicznie działań toksycznych lub braku odpowiedzi na leczenie. Większość (67%) pacjentów nigdy wcześniej nie przyjmowała metotreksatu. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. podawano co czwarty tydzień w monoterapii. Grupa porównawcza otrzymywała metotreksat raz na tydzień (dawki dobierane indywidualnie od 7,5 mg do maksymalnie 20 mg na tydzień przez okres ośmiu tygodni).

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52. tygodniu wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + metotreksat i ukończyli badanie, 86% otrzymało produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowne punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

W badaniu III wzięło udział 623 pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią kliniczną na metotreksat. Chorym podawano produkt leczniczy RoActemra raz na cztery tygodnie w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo, w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień).

Badanie IV objęło 1220 pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD. Chorym podawano produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w stałych dawkach.

W badaniu V wzięło udział 499 pacjentów z niedostateczną odpowiedzią kliniczną lub nietolerancją jednego lub więcej leków z grupy inhibitorów TNF. Leczenie inhibitorem TNF przerwano przed randomizacją. Produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano raz na cztery tygodnie w skojarzeniu ze stałymi dawkami metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień).

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 5). W badaniu I dowiedziono wyższości produktu leczniczego RoActemra podawanego w dawce 8 mg/kg mc. nad czynnym produktem porównawczym – metotreksatem.

Efekt leczenia u chorych był porównywalny niezależnie od obecności lub braku czynnika reumatoidalnego w surowicy krwi, wieku, płci, rasy, liczby stosowanych wcześniej terapii i stopnia zaawansowania choroby. Poprawa następowała szybko (już od drugiego tygodnia od rozpoczęcia podawania), a odpowiedź na leczenie wzrastała wraz z czasem trwania terapii. W trwających do tej pory badaniach otwartych będących przedłużeniem badań I – V obserwowano utrzymywanie się trwałej odpowiedzi na leczenie przez ponad 3 lata.

We wszystkich badaniach u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. odnotowano istotną poprawę we wszystkich parametrach oceny odpowiedzi ACR: liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, ocena ogólna w opinii pacjenta i lekarza, wskaźnik

niepełnosprawności, ocena bólu i stężenie CRP w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo i metotreksat lub inny lek z grupy DMARD.

U pacjentów biorących udział w badaniach od I do V średnia wartość wskaźnika aktywności choroby dla 28 stawów (DAS28) wynosiła wyjściowo 6,5–6,8. U chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyjściowych wartości wskaźnika DAS28 (średnia poprawa) 3,1–3,4 w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej (1,3-2,1). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono kliniczną remisję wg DAS28 (DAS28 < 2,6) po 24 tygodniach leczenia, był istotnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra (28%–34%) w porównaniu do 1%–12% wśród chorych z grup kontrolnych. W badaniu II, w 104. tygodniu leczenia 65% pacjentów osiągnęło wartość wskaźnika DAS28 < 2,6 w porównaniu do 48% w 52. tygodniu i 33% w 24. tygodniu leczenia.

W analizie zbiorczej badań II, III i IV odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, 50, 70 był istotnie wyższy (odpowiednio 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD, w porównaniu do grupy leczonej produktem leczniczym RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 (DAS28 < 2,6), był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs. 16%) wśród chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 5. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych z udziałem placebo/metotreksatu/leków DMARD (% pacjentów)

Tydzień	Badanie I AMBITION		Badanie II LITHE		Badanie III OPTION		Badanie IV TOWARD		Badanie 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 – metotreksat

PBO – placebo

DMARD – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

** – $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** – $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Duża odpowiedź kliniczna

Po 2 latach leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z MTX 14% pacjentów osiągnęło dużą odpowiedź kliniczną (utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR70 przez co najmniej 24 tygodnie).

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 6).

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem utrzymywało się w drugim roku leczenia. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji Genanta od wartości wyjściowej do 104. tygodnia leczenia była istotnie niższa u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

Tabela 6. Średnia zmiana wyników radiologicznych w ciągu 52 tygodni w badaniu II

	PBO + MTX (+ TCZ od 24. tygodnia) N = 393	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX N = 398
Wartość wskaźnika Sharp-Genant	1,13	0,29*
Wskaźnik nadżerek	0,71	0,17*
Wskaźnik JSN	0,42	0,12*

PBO – placebo

MTX – metotreksat

TCZ – tocilizumab

JSN – Zwęźenie szpar stawowych

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

** – $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Po 1 roku leczenia produktem leczniczym RoActemra w skojarzeniu z MTX 85% pacjentów ($n = 348$) nie miało progresji strukturalnego uszkodzenia stawów, zdefiniowanej jako brak zmiany wyniku całkowitego w skali Sharpa lub zmiana poniżej zera, w porównaniu do 67% pacjentów otrzymujących placebo + MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Wyniki te były spójne z uzyskanymi po 2 roku leczenia (83%; $n = 353$). 93% ($n = 271$) pacjentów nie miało progresji między 52. a 104. tygodniem leczenia.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

U chorych otrzymujących produkt leczniczy RoActemra odnotowano poprawę we wszystkich kwestionariuszach samooceny pacjentów (kwestionariusz oceny stanu zdrowia-wskaźnik niepełnosprawności – HAQ-DI), krótki kwestionariusz SF-36 i kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby (FACIT). Statystycznie istotną poprawę w wynikach HAQ-DI obserwowano u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra w porównaniu do chorych otrzymujących leki z grupy DMARD. W otwartej fazie badania II poprawa sprawności fizycznej utrzymywała się do 2 roku leczenia. W 52. tygodniu średnia zmiana wyniku HAQ-DI wynosiła -0,58 u leczonych produktem leczniczym RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX w porównaniu do -0,39 w grupie placebo + MTX. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI utrzymywała się do 104. tygodnia w grupie otrzymującej produkt leczniczy RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania produktu leczniczego RoActemra obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy DMARD ($p < 0,0001$). Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Tocilizumab vs. adalimumab w monoterapii

W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu VI (WA19924), które porównywało produkt leczniczy RoActemra w monoterapii z adalimumabem w monoterapii, wzięło udział 326 pacjentów z RZS, którzy nie tolerowali MTX lub u których kontynuację leczenia MTX uznano za niewłaściwą (w tym osoby z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie MTX). Pacjentom z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra podawano produkt leczniczy RoActemra we wlewie dożylnym (8 mg/kg mc.) co 4 tygodnie (q4w) oraz placebo we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie (q2w). Pacjentom z grupy przyjmującej adalimumab podawano adalimumab we wstrzyknięciu podskórnym (40 mg) q2w oraz placebo we wlewie dożylnym q4w.

W grupie przyjmującej produkt leczniczy RoActemra obserwowano statystycznie istotny większy efekt terapeutyczny w zakresie kontroli aktywności choroby do 24 tygodnia względem stanu początkowego dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany DAS28 oraz wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 7).

Tabela 7. Wyniki skuteczności dla badania VI (WA19924)

	ADA + placebo (dożylnie) N = 162	TCZ + Placebo (podskórnie) N = 163	wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w 24. tygodniu			
DAS28 (średnia skorygowana)	-1,8	-3,3	
Zmiana średniej skorygowanej (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Drugorzędowy punkt końcowy – procent osób reagujących na terapię w 24. tygodniu^(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
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a – wartość p została skorygowana względem obszaru i czasu trwania RZS dla wszystkich punktów końcowych, a także względem wartości wyjściowej dla wszystkich ciągłych punktów końcowych.

^b – w przypadku brakujących danych zastosowano kwalifikację do grupy braku odpowiedzi. Mnogość kontrolowano za pomocą metody Bonferroniego-Holma.

Ogólny profil działań niepożądanych produktu leczniczego RoActemra i adalimumabu był zbliżony. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane, był zbliżony w obu grupach (RoActemra 11,7%, adalimumab 9,9%). Rodzaj działań niepożądanych występujących u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra był spójny z wcześniej poznanym profilem bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu i działania niepożądane były zgłaszane z podobną częstością w porównaniu do opisanych w Tabeli 1. Większą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych zgłaszano u chorych leczonych produktem leczniczym RoActemra (48% vs. 42%), bez różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń (3,1%). Oba leki badane powodowały takie same rodzaje zmian laboratoryjnych parametrów bezpieczeństwa (spadek liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek, zwiększenie AlAT, AspAT oraz wzrost poziomu lipidów), jednak wielkość zmian i częstość występowania istotnych nieprawidłowości były większe w przypadku produktu leczniczego RoActemra w porównaniu z adalimumabem. U czterech (2,5%) pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i dwóch (1,2%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych stopnia 3. lub 4. wg CTC. U jedenastu (6,8%) pacjentów z grupy przyjmującej produkt leczniczy RoActemra i pięciu (3,1%) pacjentów z grupy przyjmującej adalimumab wystąpiło zwiększenie AlAT stopnia 2. lub wyższego wg CTC. Średnie zwiększenie stężenia LDL względem wartości początkowej wynosiło 0,64

mmol/l (25 mg/dl) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra oraz 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacjentów przyjmujących adalimumab. Profil bezpieczeństwa obserwowany w grupie przyjmującej produkt leczniczy RoActemra był zbliżony do dotychczas znanego profilu produktu leczniczego RoActemra; nie zaobserwowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych (patrz Tabela 1).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra charakteryzuje nieliniowa eliminacja będąca połączeniem klirensu liniowego i eliminacji opisaną równaniem Michaelisa-Menten. Nieliniowa część eliminacji produktu leczniczego RoActemra prowadzi do zwiększenia ekspozycji, w stopniu większym niż proporcjonalnym do dawki. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniają się w czasie. Z uwagi na zależność klirensu całkowitego od stężenia produktu leczniczego RoActemra w surowicy, okres półtrwania produktu leczniczego RoActemra jest również zależny od stężenia i różni się w zależności od stężenia w surowicy. Analizy farmakokinetyki populacyjnej we wszystkich dotychczas przebadanych populacjach wskazują na brak związku pomiędzy klirensem pozornym a obecnością przeciwciał przeciwciałekowych.

RZS

Podanie dożylnie

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali produkt leczniczy RoActemra w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni lub w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz na tydzień lub co drugi tydzień przez 24 tygodnie.

Następujące parametry (przewidywane średnie \pm odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. produktu leczniczego RoActemra podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h μ g/mL, stężenie minimalne C_{\min} = $15,9 \pm 13,1$ μ g/mL i stężenie maksymalne (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/mL, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{\max} były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{\min} (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{\max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{\min} . Wartości AUC, C_{\min} i C_{\max} produktu leczniczego RoActemra zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD); powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{\min} i C_{\max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 μ g•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL i $226 \pm 50,3$ μ g/mL; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki produktu leczniczego RoActemra spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z zwiększaniem się stężenia produktu leczniczego RoActemra.

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy RoActemra w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania produktu leczniczego RoActemra w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,72, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym produkt leczniczy RoActemra podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens produktu leczniczego RoActemra był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 mL/h. W przypadku niskich stężeń produktu leczniczego RoActemra główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach produktu leczniczego RoActemra), klirens staje się liniowy. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) produktu leczniczego RoActemra jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniały się w czasie. W przypadku dawek 4 i 8 mg/kg mc. podawanych raz na cztery tygodnie obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia C_{min} . Stężenie maksymalne (C_{max}) rosło proporcjonalnie do dawki. W stanie równowagi przewidywane wartości AUC i C_{min} były odpowiednio 3,2 raza i 30 razy wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Stosowanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej, na podstawie zgromadzonych w bazie danych 3552 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg co tydzień, 162 mg podskórnie co drugi tydzień i 4 lub 8 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni.

Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra nie zmieniały się w czasie. Dla cotygodniowej dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{1week}, C_{min} oraz C_{max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/mL}$ i $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 6,32, 6,30 i 5,27. Stan równowagi dla AUC, C_{min} i C_{max} osiągnięto po 12 tygodniach.

Dla podawanej co drugi tydzień dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC_{2week}, C_{min} oraz C_{max} dla produktu leczniczego RoActemra wynosiły odpowiednio 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/mL}$ i $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{min} i C_{max} wyniosły odpowiednio 2,67, 6,02 oraz 2,12. Stan równowagi dla AUC i C_{min} osiągnięto po 12 tygodniach, a dla C_{max} – po 10 tygodniach.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym leku chorym na RZS czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku we krwi (t_{max}) wynosił 2,8 dnia. Biodostępność w przypadku postaci leku podawanej podskórnie wyniosła 79%.

Eliminacja

Dla stanu równowagi, w przypadku podawania podskórnego, zależny od stężenia jawny okres półtrwania $t_{1/2}$ wynosi do 12 dni dla dawki 162 mg podawanej co tydzień i 5 dni dla dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień pacjentom z RZS.

uMIZS

Stosowanie podskórne

Farmakokinetyka produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z uMIZS była określona na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem danych od 140 chorych leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące ekspozycji na lek po podskórnym podaniu produktu leczniczego RoActemra pacjentom z uMIZS w wieku poniżej 2 lat o masie ciała mniejszej niż 10 kg.

Masa ciała pacjentów z uMIZS musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego RoActemra w postaci podawanej podskórnie (patrz punkt 4.2).

Tabela 8. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w uMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	162 mg QW \geq 30 kg	162 mg Q2W poniżej 30 kg
C _{max} (μg/ml)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C _{min} (μg/ml)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C _{średnie} (μg/ml)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Skumulowane C _{max}	3,66	1,88
Skumulowane C _{min}	4,39	3,21
Skumulowane C _{średnie} lub AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 tydzień lub 2 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z uMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z uMIZS wyniosła 95%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z uMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,87 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,14 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą 4,01 l.

Eliminacja

Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 5,7 ml/h w populacji dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym. Po podaniu podskórnym efektywny t_{1/2} produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z uMIZS wynosi do 14 dni zarówno dla schematu dawkowania 162 mg QW, jak i Q2W w odstępie pomiędzy podaniem dawek w stanie stacjonarnym.

wMIZS

Stosowanie podskórne

Farmakokinetyka produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z wMIZS została opisana metodą analizy farmakokinetyki populacyjnej, obejmującej 237 pacjentów leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący \geq 30 kg), 10 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 4 tygodnie (pacjenci ważący poniżej 30 kg), 162 mg podawaną podskórnie co 2 tygodnie (pacjenci ważący \geq 30 kg) lub 162 mg podawaną podskórnie co 3 tygodnie (pacjenci ważący poniżej 30 kg).

Tabela 9. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w wMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu leczniczego RoActemra	162 mg Q2W \geq 30 kg	162 mg Q3W poniżej 30 kg
C _{max} (μg/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C _{min} (μg/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C _{średnie} (μg/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Skumulowane C _{max}	1,72	1,32
Skumulowane C _{min}	3,58	2,08
Skumulowane C _{średnie} lub AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 tygodnie lub 3 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

Po podaniu dożylnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12. dla dawki 10 mg/kg mc. (masa ciała < 30 kg) i do tygodnia 16. dla dawki 8 mg/kg mc. (masa ciała \geq 30 kg). Po podaniu podskórnym około 90% stanu stacjonarnego osiągnięto do tygodnia 12., zarówno w schemacie dawkowania podskórnego 162 mg Q2W, jak i Q3W.

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z wMIZS, okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 2 dni, a biodostępność postaci podskórnej u pacjentów z wMIZS wyniosła 96%.

Dystrybucja

U dzieci i młodzieży z wMIZS, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 1,97 l, objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wyniosła 2,03 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynoszącą 4,0 l.

Eliminacja

Analiza farmakokinetyczna populacji pacjentów z wMIZS wykazała zależność klirensu liniowego od wielkości ciała, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalenie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabela 9).

Po podaniu podskórnym efektywny okres półtrwania $t_{1/2}$ produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z wMIZS wynosi do 10 dni dla pacjentów o masie ciała < 30 kg (162 mg podskórnym Q3W) i do 7 dni dla pacjentów o masie ciała \geq 30 kg (162 mg podskórnym Q2W) podczas odstępu między dawkami w stanie stacjonarnym. Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako parametr w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,25 ml/h. Nieliniowy klirens zależny od stężenia odgrywa ważną rolę przy małych stężeniach tocilizumabu. Po wysyceniu szlaku klirensu nieliniowego, przy większych stężeniach tocilizumabu klirens zależy głównie od klirensu liniowego.

GCA

Stosowanie podskórne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego RoActemra u pacjentów z GCA określano za pomocą modelu farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zbioru danych pochodzących od 149 pacjentów z GCA leczonych dawką 162 mg podawaną podskórnym raz w tygodniu lub dawką 162 mg podawaną podskórnym raz na dwa tygodnie. Opracowany model miał taką samą strukturę jak model farmakokinetyki populacyjnej opracowany wcześniej na podstawie danych pochodzących od pacjentów z RZS (patrz Tabela 10).

Tabela 10. Przewidywane wartości średnie \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podskórnym podaniu dawki w GCA

Parametr farmakokinetyczny tocilizumabu	Podanie podskórne	
	162 mg co dwa tygodnie	162 mg co tydzień
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Skumulowane C_{max}	2,18	8,88
Skumulowane C_{min}	5,61	9,59
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 tydzień lub 1 tydzień dla dwóch schematów podania podskórnego

Profil w stanie stacjonarnym po podaniu dawek produktu leczniczego RoActemra z częstością raz w tygodniu był niemal płaski, z bardzo nieznacznymi wahaniami pomiędzy wartościami minimalnymi i maksymalnymi, natomiast istotne wahania występowały dla dawki produktu leczniczego RoActemra podawanej raz na dwa tygodnie. Około 90% stanu stacjonarnego (AUC_{τ}) było osiągnięte do tygodnia 14. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na dwa tygodnie i do tygodnia 17. w grupie otrzymującej dawkę leku raz na tydzień.

Na podstawie obecnej charakterystyki właściwości farmakokinetycznych, do 50% większe stężenia minimalne produktu leczniczego RoActemra są notowane w tej populacji względem przeciętnych stężeń w dużym zbiorze danych pochodzących od populacji z RZS. Przyczyny tych różnic są nieznane. Różnicom farmakokinetycznym nie towarzyszą istotne różnice w parametrach farmakodynamicznych, dlatego ich znaczenie kliniczne jest nieznane.

Wśród pacjentów z GCA większą ekspozycję obserwowano u pacjentów z niższą masą ciała. Dla dawki tygodniowej 162 mg, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 51% wyższe u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dla dawki 162 mg podawanej co dwa tygodnie, średnie stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym było o 129% wyższe u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 60 kg w porównaniu do pacjentów ważących od 60 do 100 kg. Dane dotyczące pacjentów o masie powyżej 100 kg są ograniczone (n=7).

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu leku pacjentom z GCA okres półtrwania wchłaniania wyniósł około 4 dni. Biodostępność leku w postaci podskórnej wyniosła 0,8. Mediana wartości T_{max} wyniosła 3 dni po podaniu dawki produktu leczniczego RoActemra raz w tygodniu i 4,5 dnia po podaniu dawki tocilizumabu raz na dwa tygodnie.

Dystrybucja

U pacjentów z GCA centralna objętość dystrybucji wynosiła 4,09 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,37 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,46 l.

Eliminacja

Całkowity klirens produktu leczniczego RoActemra był zależny od stężenia i jest on sumą klirensu liniowego i klirensu nieliniowego. Klirens liniowy był szacowany jako jeden z parametrów w analizie farmakokinetyki populacyjnej i wyniósł 6,7 mL/h u pacjentów z GCA.

U pacjentów z GCA w stanie stacjonarnym efektywny $t_{1/2}$ produktu leczniczego RoActemra wahał się od 18,3 do 18,9 dni dla dawki 162 mg podawanej raz w tygodniu oraz od 4,2 do 7,9 dnia dla dawki 162 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Przy wysokich stężeniach w surowicy, gdy za klirens całkowity produktu leczniczego RoActemra odpowiada przeważnie klirens liniowy, efektywny $t_{1/2}$ wynoszący około 32 dni został ustalony na podstawie szacunków parametru populacyjnego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra. Większość pacjentów w analizie farmakokinetyki w populacji badań z RZS i GCA charakteryzowała się normalną czynnością lub łagodną niewydolnością nerek. Łagodne zaburzenia czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny wyliczony z równania Cockrofta-Gaulta) nie powodowały zmian w farmakokinetyce produktu leczniczego RoActemra.

U około jednej trzeciej pacjentów w badaniu z GCA występowały umiarkowane zaburzenia czynności nerek przed przystąpieniem do badania (szacunkowy klirens kreatyniny: 30-59 mL/min). U tych pacjentów nie odnotowano wpływu na ekspozycję na produkt leczniczy RoActemra.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie przeprowadzono żadnych formalnych badań nad wpływem zaburzonej czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra.

Wiek, płeć i rasa: Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u chorych na RZS i GCA czynniki, takie jak wiek, płeć i rasa, nie miały wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra.

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej dotyczącej pacjentów z uMIZS i wMIZS potwierdziły, że wielkość ciała jest jedyną współzmienną mającą dostrzegalny wpływ na farmakokinetykę produktu leczniczego RoActemra, włączając fazę eliminacji i wchłaniania, dlatego należy wziąć pod uwagę ustalanie dawkowania z uwzględnieniem masy ciała (patrz Tabele 8 i 9).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono badań nad potencjalnym działaniem rakotwórczym, ponieważ przeciwciała monoklonalne IgG1 nie są uważane za wykazujące działanie kancerogenne.

Dostępne dane przedkliniczne wykazały wpływ IL-6 na progresję złośliwego procesu nowotworowego i oporność na apoptozę różnych rodzajów raka. Wyniki te nie wskazują na względne ryzyko inicjacji i progresji zmian nowotworowych podczas leczenia produktem leczniczym RoActemra. Ponadto nie zaobserwowano wystąpienia zmian o charakterze rozrostowym w 6-miesięcznych badaniach nad przewlekłą toksycznością przeprowadzonych na małpach Cynomolgus ani u myszy pozbawionych IL-6.

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia produktem leczniczym RoActemra na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na narządy hormonalnie czynne i wchodzące w skład układu rozrodczego w przeprowadzonych na małpach badaniach nad toksycznością przewlekłą, jak również nie stwierdzono zaburzeń zdolności reprodukcyjnych u myszy pozbawionych IL-6. Podawanie produktu leczniczego RoActemra małpom Cynomolgus w okresie wczesnej ciąży nie wiązało się z bezpośrednim ani pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień lub śmierci embrionalno-

plodowej przy ekspozycji ustrojowej na wysokie dawki (> 100 x narażenie u ludzi) w grupie, której podawano dawkę w wysokości 50 mg/kg mc./dobę w porównaniu do placebo lub do innych – otrzymujących niższe dawki – grup badanych. Pomimo iż IL-6 nie wydaje się być cytokiną o decydującym znaczeniu dla wzrostu płodu ani dla immunologicznej kontroli matka-płód, to jednak nie można wykluczyć związku obserwowanych zdarzeń z podawaniem produktu leczniczego RoActemra.

Leczenie mysim analogiem nie wywoływało toksyczności u młodych myszy. W szczególności nie zaobserwowano zaburzeń dotyczących wzrostu szkieletu, funkcjonowania układu odpornościowego i dojrzewania płciowego.

Niekliniczny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra, uzyskany w badaniach na małpach Cynomolgus, nie wykazywał różnic w przypadku dożylnego i podskórnego sposobu podawania.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowodorek, monohydrat
L-arginina/L-argininy chlorowodorek
L-metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C). Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą, zawierającej 162 mg produktu leczniczego RoActemra, stanowiącej element wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Strzykawka jest zamknięta sztywną osłoną igły (elastomerowe uszczelnienie z powłoką z polipropylenu) i ogranicznikiem tłoka (guma butylowa pokryta fluorożywicą).

Wielkość opakowania to 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione i **opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.**

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy RoActemra dostarczany jest w postaci jednorazowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Po wyjęciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lodówki należy pozwolić, by ogrzał się on do temperatury pokojowej (18°C do 28°C), odczekując 45 minut przed wstrzyknięciem produktu leczniczego RoActemra. Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem. Zastrzyk musi być rozpoczęty w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Jeśli po naciśnięciu przycisku aktywacyjnego fioletowy wskaźnik nie porusza się, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia. **Nie należy** podejmować prób ponownego użycia tego wstrzykiwacza. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia przy użyciu innego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Należy zwrócić się do lekarza po pomoc.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne lub lekko żółtawe lub jeśli którakolwiek część wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wydaje się uszkodzona.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania produktu leczniczego RoActemra we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podano w ulotce dołączonej do opakowania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
Stany Zjednoczone

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
Stany Zjednoczone

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republika Korei

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Japonia

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapur 636986
Singapur

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot Odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć zestaw materiałów edukacyjnych odnoszących się do wskazań RZS, uMIZS, wMIZS i GCA, wszystkim lekarzom, po których spodziewane jest przepisywanie/używanie produktu leczniczego RoActemra, zawierający elementy wymienione poniżej:

- Zestaw informacji dla lekarza
- Zestaw informacji dla pielęgniarki
- Zestaw informacji dla pacjenta

Przed dystrybucją materiałów edukacyjnych Państwo Członkowskie jest zobligowane do ustalenia zawartości i formatu materiałów edukacyjnych oraz planu dotyczącego ich komunikacji (włącznie ze środkami dystrybucji) z kompetentnymi narodowymi władzami.

Zestaw informacji dla lekarza powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Odwołanie do Charakterystyki produktu leczniczego (np. link do strony internetowej EMA)
- Obliczenie dawki (chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS), przygotowanie infuzji i częstość podawania infuzji
- Ryzyko ciężkich zakażeń
 - Produktu nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem lub jeśli podejrzewa się występowanie zakażenia
 - Produkt może osłabiać dolegliwości i objawy ostrego zakażenia opóźniając rozpoznanie
- Ryzyko hepatotoksyczności
 - Należy zachować ostrożność, jeśli rozważane jest rozpoczęcie leczenia tocilizumabem u pacjentów z podwyższoną aktywnością AlAT/AspAT powyżej 1,5x GGN. U pacjentów z aktywnością AlAT/AspAT powyżej 5x GGN leczenie nie jest zalecane.
 - U chorych na RZS, GCA, uMIZS i wMIZS AlAT /AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerywania podawania tocilizumabu, w oparciu o aktywności aminotransferaz - patrz punkt 4.2 ChPL.
- Ryzyko perforacji żołądkowo-jelitowych, szczególnie u pacjentów z zapaleniem uchyłków lub wrzodami jelitowymi w wywiadzie
- Szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciężkich działań niepożądanych
- Zestaw informacji dla pacjenta (przekazywany pacjentowi przez wykwalifikowany personel medyczny)

- Wytyczne dotyczące sposobu rozpoznawania zespołu aktywacji makrofagów u chorych na uMIZS
- Zalecenia dotyczące konieczności przerwania leczenia u pacjentów z uMIZS i wMIZS

Zestaw informacji dla pielęgniarki powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Zapobieganie błędom medycznym i reakcjom związanym z wstrzyknięciem/infuzją
 - Przygotowanie wstrzyknięcia/infuzji
 - Częstość podawania infuzji
- Obserwacja pacjenta pod względem występowania reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją
- Szczegółowe informacje dotyczące zgłaszania ciężkich działań niepożądanych

Zestaw informacji dla pacjenta powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Ulotkę dla pacjenta (z instrukcją użytkowania postaci podskórnych) (np. link do strony internetowej EMA)
 - Kartę ostrzegawczą dla pacjenta
- dla przedstawienia ryzyka rozwoju zakażeń, których przebieg w przypadku braku leczenia może być ciężki. Oprócz tego mogą się pojawić ponownie niektóre wcześniejsze zakażenia.
- dla przedstawienia ryzyka wystąpienia u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy RoActemra powikłania uchyłkowatości jelit, którego przebieg przy braku leczenia może być poważny
- dla przedstawienia ryzyka wystąpienia ciężkiego uszkodzenia wątroby u chorych przyjmujących produkt leczniczy RoActemra. U pacjentów wykonywane będą próby czynnościowe wątroby. Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego o wystąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych toksycznego uszkodzenia wątroby, takich jak uczucie zmęczenia, ból brzucha i żółtaczka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
80 mg/4 mL
1 fiolka o pojemności 4 mL
4 fiolki o pojemności 4 mL

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
200 mg/10 mL
1 fiolka o pojemności 10 mL
4 fiolki o pojemności 10 mL

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
400 mg/20 mL
1 fiolka o pojemności 20 mL
4 fiolki o pojemności 20 mL

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
4 ampułko-strzykawki
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem ampułko-strzykawkę należy wyjąć z opakowania i umieścić w temperaturze pokojowej na co najmniej 25–30 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki ampulko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Ampulko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI (z Blue Box) – opakowanie zbiorcze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Opakowanie zbiorcze: 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawk
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem ampułko-strzykawkę należy wyjąć z opakowania i umieścić w temperaturze pokojowej na co najmniej 25–30 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki ampulko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Ampulko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE AMPUŁKO-STRZYKAWKI (bez Blue Box) – opakowanie zbiorcze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwać w ampułko-strzykawce
4 ampułko-strzykawki. Części składowe opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane osobno.
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem ampułko-strzykawkę należy wyjąć z opakowania i umieścić w temperaturze pokojowej na co najmniej 25–30 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki ampulko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Ampulko-strzykawkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WSTRZYKIWACZA PÓLAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, ACTPen®
4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy wyjąć z opakowania i umieścić w temperaturze pokojowej na 45 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WSTRZYKIWACZA PÓLAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO (Z BLUE BOX) – opakowanie zbiorcze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym
tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, ACTPen®
Opakowanie zbiorcze: 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnionych
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony należy wyjąć z opakowania i umieścić
w temperaturze pokojowej na 45 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WSTRZYKIWACZA PÓLAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO (BEZ BLUE BOX) – opakowanie zbiorcze

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony zawiera 162 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, ACTPen®
4 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnione. Części składowe opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane osobno.
162 mg/0,9 mL

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Stosowanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem wstrzykiwacz półautomatyczny napelniony należy wyjąć z opakowania i umieścić w temperaturze pokojowej na 45 minut

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

roactemra 162 mg wstrzykiwacz

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/mL jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg/4 mL

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/mL jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/10 mL

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/mL jałowy koncentrat
tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/20 mL

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

RoActemra 162 mg zastrzyk
tocilizumab
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

162 mg/0,9 mL

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA PÓŁAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

RoActemra 162 mg zastrzyk
tocilizumab
sc.

2. SPOSÓB PODANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

162 mg/0,9 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji tocilizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których chory powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem RoActemra.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RoActemra
3. Jak stosować lek RoActemra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RoActemra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje

Lek RoActemra zawiera substancję czynną o nazwie tocilizumab. Jest to białko (przeciwciało monoklonalne) otrzymywane z pewnych komórek układu odpornościowego, które blokuje działanie konkretnego białka (cytokiny) - interleukiny-6. Białko to bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny. Lek RoActemra pomaga złagodzić objawy takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Lek RoActemra spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

- **Lek RoActemra stosuje się w leczeniu dorosłych** z czynnym, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), chorobą autoimmunologiczną, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się. Lek RoActemra jest podawany zwykle w skojarzeniu z metotreksatem. Lek RoActemra może być podawany również w monoterapii, jeżeli lekarz prowadzący stwierdzi, że leczenie metotreksatem jest niewskazane.
- Lek RoActemra może być również stosowany w leczeniu dorosłych nieotrzymujących wcześniejszego leczenia metotreksatem, którzy mają czynne postępujące RZS o ciężkim nasileniu.
- **Lek RoActemra jest także stosowany w leczeniu dzieci** w wieku co najmniej 2 lat z **czynnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS)**. Jest to choroba zapalna, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę. Lek RoActemra jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

- **Lek RoActemra jest także stosowany w leczeniu dzieci** w wieku co najmniej 2 lat z *czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS)*. Jest to choroba zapalna, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu. Lek RoActemra stosuje się w celu łagodzenia objawów wMIZS w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
- **Lek RoActemra jest stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci** w wieku co najmniej 2 lat z ciężkim lub zagrażającym życiu **zespołem uwalniania cytokin (CRS)**, działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych terapiami wykorzystującymi limfocyty T zawierające chimeryczny receptor antygenowy (CAR), które stosuje się w przypadku niektórych rodzajów nowotworów.
- **Lek RoActemra jest stosowany w leczeniu dorosłych** z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19), otrzymujących kortykosteroidy o działaniu układowym i wymagających uzupełniającej tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RoActemra

Kiedy nie stosować leku RoActemra

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę podającą lek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku RoActemra należy omówić z lekarzem lub pielęgniarką:

- Jeśli podczas podawania lub po podaniu leku u pacjenta wystąpiła **reakcja alergiczna** w postaci, np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy, obrzęku warg lub wysypki na skórze, należy **niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego**.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu. Lek RoActemra może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.
- Jeśli pacjent choruje na **gruźlicę** należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra. Jeśli w trakcie lub po terapii wystąpią objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, zmniejszenie masy ciała, apatia, niewielka gorączka) lub objawy jakiegokolwiek innego zakażenia należy natychmiast powiadomić lekarza.
- Jeśli u pacjenta **występowały wrzody jelitowe lub zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy tych schorzeń – to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono **chorobę wątroby**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra.

- Jeśli pacjent (dorosły lub dziecko) **został niedawno zaszczepiony** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u dzieci, uzupełnić wszystkie brakujące szczepienia, chyba, że wymagane jest pilne rozpoczęcie leczenia. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może, mimo to, nadal przyjmować lek RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób układu krążenia**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **zaburzenia czynności nerek** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lekarz prowadzący będzie kontrolował stan pacjenta.
- Jeśli pacjent ma uporczywe **bóle głowy**.

Przed podaniem leku RoActemra i podczas terapii lekarz prowadzący będzie zlecać badania krwi, aby sprawdzić, czy u pacjenta nie występuje niska liczba białych krwinek lub płytek krwi albo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Dzieci i młodzież

Lek RoActemra nie jest zalecany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Jeśli w przeszłości u dziecka wystąpił **zespół aktywacji makrofagów** (polegający na aktywacji i niekontrolowanym namnażaniu się pewnych komórek krwi) należy zgłosić to lekarzowi. Lekarz zadecyduje, czy pacjent mimo to może przyjmować lek RoActemra.

Lek RoActemra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować (rodzice/opiekunowie powinni powiedzieć lekarzowi o lekach, jakie przyjmuje dziecko, jeżeli jest pacjentem), w tym także leki wydawane bez recepty. Lek RoActemra może zmieniać działanie innych leków, tak że może zajść konieczność zmiany ich dawek. Pacjenci dorośli oraz rodzice/opiekunowie chorych na uMIZS i wMIZS powinni **poinformować lekarza prowadzącego** o wszystkich przyjmowanych lekach zawierających następujące substancje czynne:

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu zmniejszenia zapalenia
- symwastatyna, atorwastatyna - stosowane w celu zmniejszenia **stężenia cholesterolu**
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – leki stosowane w leczeniu **podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi**
- teofilina - stosowana w leczeniu **astmy**
- warfaryna lub fenpropakumon - stosowane jako **leki przeciwkrzepliwne**
- fenytoina - stosowana w leczeniu **drgawek**
- cyklosporyna - stosowana w celu **osłabienia układu odpornościowego** podczas przeszczepiania narządów
- benzodiazepiny (np. temazepam) – leki stosowane w celu **zmniejszenia lęku**.

Z powodu braku badań klinicznych nie należy stosować leku RoActemra z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS i uMIZS lub wMIZS.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku RoActemra nie należy stosować w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko powinna poinformować lekarza prowadzącego.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem RoActemra i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Należy przerwać karmienie piersią i poinformować lekarza, **jeśli pacjentka ma otrzymać lek RoActemra**. Po zakończeniu leczenia należy odczekać co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek RoActemra przenika do mleka matki.

Dostępne dotychczas dane niekliniczne nie wskazują na występowanie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek RoActemra może powodować zawroty głowy. Pacjentom, u których występują zawroty głowy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn.

Lek RoActemra zawiera sód

Lek RoActemra zawiera 26,55 mg sodu w dawce maksymalnej wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom na diecie niskosodowej. Dawki leku RoActemra poniżej 1025 mg zawierają mniej niż 23 mg, więc mogą być praktycznie traktowane jako „wolne od sodu”.

3. Jak stosować lek RoActemra

Lek RoActemra jest wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Lek RoActemra jest podawany **w postaci kroplówki dożylniej przez lekarza lub pielęgniarkę**.

Lekarz lub pielęgniarka rozcieńczy roztwór, poda wlew i będzie obserwować pacjenta podczas wlewu i po nim.

Dorośli chorzy na RZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra dla dorosłego pacjenta wynosi 8 mg na kg masy ciała. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zmniejszyć dawkę do 4 mg/kg mc., a następnie z powrotem zwiększyć dawkę do 8 mg/kg mc., gdy jest to konieczne.

Lek RoActemra jest podawany pacjentom dorosłym raz na 4 tygodnie, w postaci wlewu kroplowego do jednej z żył (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Dzieci z uMIZS (w wieku 2 lat i starsze)

Prawidłowa dawka leku RoActemra zależy od masy ciała.

- Dla osób ważących mniej niż 30 kg: dawka wynosi **12 mg na każdy kilogram masy ciała**.
- Dla osób ważących 30 kg lub więcej: dawka wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**.

Dawka ta jest obliczana w oparciu o masę ciała przed każdym podaniem.

Dzieciom z uMIZS lek RoActemra podaje się raz na 2 tygodnie poprzez zestaw do przetoczeń dożylnych (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Dzieci z wMIZS (w wieku 2 lat i starsze)

Prawidłowa dawka leku RoActemra zależy od masy ciała.

- Dla osób ważących mniej niż 30 kg: dawka wynosi **10 mg na każdy kilogram masy ciała**.
- Dla osób ważących 30 kg lub więcej: dawka wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**.

Dawka ta jest obliczana w oparciu o masę ciała przed każdym podaniem.

Dzieciom z wMIZS lek RoActemra podaje się raz na 4 tygodnie poprzez zestaw do przetoczeń dożylnych (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Pacjenci z CRS

Zazwyczaj dawka leku RoActemra wynosi **8 mg na kilogram masy ciała u osób o wadze co najmniej 30 kg**.

Dawka wynosi **12 mg na kilogram masy ciała u osób ważących poniżej 30 kg**.

Lek RoActemra można podawać niezależnie lub w skojarzeniu z kortykosteroidami.

Pacjenci z COVID-19

Zazwyczaj dawka leku RoActemra wynosi **8 mg na każdy kilogram masy ciała**. Może zająć konieczność podania drugiej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Pominięcie zastosowania leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, pominięcie podania zalecanej dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku RoActemra

Nie należy przerywać przyjmowania leku RoActemra bez konsultacji z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku RoActemra, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, RoActemra może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu co najmniej 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku RoActemra.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na każde 10 leczonych osób

Reakcje alergiczne podczas lub po infuzji:

- trudności w oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub zawroty głowy
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, obrzęk warg, języka lub twarzy

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z powyższych objawów, powinien **niezwłocznie** powiadomić lekarza.

Objawy ciężkiego zakażenia:

- gorączka i dreszcze
- pęcherze w jamie ustnej lub na skórze
- ból brzucha

Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na każde 1000 leczonych osób

- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry lub białek oczu)

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z powyższych objawów należy poinformować lekarza **tak szybko, jak to możliwe**.

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na każde 10 leczonych osób

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, katar, ból gardła i ból głowy
- wysokie stężenie tłuszczów (cholesterolu) we krwi

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 leczonych osób

- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec (zmiany spowodowane wirusem herpes zoster)
- zmiany na wargach (opryszczka wargowa, zmiany spowodowane wirusem herpes simplex), pęcherze
- zakażenia skóry (zapalenie tkanki podskórnej) czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd skóry, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- zakażenie w obrębie oka (zapalenie spojówek)
- ból głowy, zawroty głowy, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki podudzi), zwiększenie masy ciała
- kaszel, duszność
- mała liczba białych krwinek w badaniach krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych)
- zwiększone stężenie bilirubiny w badaniach krwi
- małe stężenie fibrynogenu we krwi (białka uczestniczącego w krzepnięciu krwi)

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

Mogą wystąpić u 1 na 100 leczonych osób

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha)
- zaczerwienione i obrzmiałe (zmienione zapalnie) obszary w jamie ustnej
- duże stężenie lipidów (triglicerydów) we krwi
- wrzód żołądka
- kamica nerkowa
- niedoczynność tarczycy

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1000 leczonych osób

- zespół Stevensa-Johnsona (wysypka na skórze, która może prowadzić do powstania pęcherzy i łuszczenia skóry)
- reakcje alergiczne prowadzące do zgonu (anafilaksja [skutek śmiertelny])
- zapalenie wątroby, żółtaczka

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 leczonych osób

- mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi w badaniach krwi
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Dzieci z uMIZS

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS były podobne do działań występujących u dorosłych chorych na RZS. Niektóre działania niepożądane były obserwowane częściej: zapalenie nosa i gardła, biegunka, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

Dzieci z wMIZS

Na ogół działania niepożądane u chorych na wMIZS były podobne do działań występujących u dorosłych chorych na RZS. Niektóre działania niepożądane były obserwowane częściej: zapalenie nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenia liczby białych krwinek.

5. Jak przechowywać lek RoActemra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RoActemra

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
 - Każda fiołka 4 mL zawiera 80 mg tocilizumabu (20 mg/mL).
 - Każda fiołka 10 mL zawiera 200 mg tocilizumabu (20 mg/mL).
 - Każda fiołka 20 mL zawiera 400 mg tocilizumabu (20 mg/mL).
- Pozostałe składniki to: polisorbata 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek RoActemra i co zawiera opakowanie

Lek RoActemra jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest bezbarwnym lub bladożółtym, przezroczystym lub opalizującym płynem.

Lek RoActemra jest dostarczany w fiołkach zawierających 4 mL, 10 mL lub 20 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową (parenteralną) powinny przed podaniem zostać ocenione wzrokowo na obecność cząstek lub zmiany zabarwienia. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych nierozpuszczonych cząstek. Do przygotowania leku RoActemra należy użyć sterylnej igły i strzykawki.

Dorośli chorzy na RZS, COVID-19 i CRS (≥ 30 kg)

Z worka do infuzji pojemności 100 mL należy, z zachowaniem zasad aseptyki, usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) równą objętości koncentratu RoActemra potrzebnej na dawkę dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (0,4 mL/kg mc.) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 100 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Chorzy na uMIZS. wMIZS i CRS ≥ 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 100 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,4 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 100 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 100 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na uMIZS i CRS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,6 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do tego worka do infuzji o pojemności 50 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 50 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Chorzy na wMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,5 mL/kg**) należy pobrać z fiolki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 50 mL. Końcowa objętość powinna wynosić 50 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Produkt RoActemra jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce tocilizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę ostrzegawczą dla pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których chory powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem RoActemra.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RoActemra
3. Jak stosować lek RoActemra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RoActemra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje

Lek RoActemra zawiera substancję czynną o nazwie tocilizumab, która jest białkiem otrzymanym ze specyficznych komórek odpornościowych (przeciwciała monoklonalne) blokującym działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukiną-6. Interleukina-6 bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jej zablokowanie może zmniejszać stan zapalny. Lek RoActemra jest stosowany w leczeniu:

- **dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)**, chorobą autoimmunologiczną, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się.
- **dorosłych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu ciężkim**, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.
Lek RoActemra pomaga złagodzić objawy RZS, takie jak ból i obrzęk stawów, oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Wykazano, że lek RoActemra spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Lek RoActemra podaje się zwykle w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w RZS zwanym metotreksatem. Jeżeli lekarz stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane, lek RoActemra może być podawany w monoterapii.

- **dorosłych z chorobą tętnic zwaną olbrzymiomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)** spowodowaną zapaleniem największych tętnic w organizmie, zwłaszcza tych dostarczających krew do głowy i szyi. Objawy obejmują ból głowy, uczucie zmęczenia i ból szczęki. Skutkiem GCA mogą być udary i ślepoty.

Lek RoActemra może redukować ból i opuchnięcie w tętnicach i żyłach głowy, szyi i ramion.

W terapii GCA są często stosowane leki zwane steroidami. Są one zazwyczaj skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi czas. Zmniejszenie dawki steroidów może jednak prowadzić do zaostrzenia GCA. Dołączenie leku RoActemra do terapii oznacza, że steroidy będą mogły być stosowane krócej, przy zachowaniu kontroli nad GCA.

- **dzieci i młodzieży, w wieku 1 roku i starszych, z czynnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS).** Jest to choroba zapalna powodująca ból i opuchnięcie jednego lub większej liczby stawów, a także gorączkę i wysypkę.

Lek RoActemra jest stosowany w celu poprawy w zakresie objawów uMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

- **dzieci i młodzieży, w wieku 2 lat i starszych, z czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS).** Jest to choroba zapalna powodująca ból i opuchnięcie jednego lub większej liczby stawów.

Lek RoActemra jest stosowany w celu złagodzenia objawów wMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku RoActemra

Kiedy nie stosować leku RoActemra:

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza. Nie stosować leku RoActemra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku RoActemra należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Jeśli u pacjenta wystąpiła **reakcja alergiczna**, w postaci np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy lub oszołomienia, obrzęku warg, języka lub twarzy lub świądu skóry, pokrzywki lub wysypki na skórze podczas lub po podaniu leku, **należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**
- W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu leku RoActemra nie należy przyjmować kolejnej dawki, do momentu poinformowania lekarza i wyrażenia przez niego zgody na przyjęcie kolejnej dawki.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu. Lek RoActemra może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.

- Jeśli pacjent choruje na **gruźlicę** należy o tym powiadomić lekarza. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra. Jeśli objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, łagodna gorączka) lub innego zakażenia występują w czasie lub po zakończeniu terapii, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występowały **wrzody jelitowe** lub **zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza. Objawy tych schorzeń – to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono **chorobę wątroby**, należy o tym powiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o zbadaniu czynności wątroby przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra.
- **Jeśli pacjent został zaszczepiony niedawno** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza. Wszyscy pacjenci powinni posiadać aktualne szczepienia przed rozpoczęciem leczenia lekiem RoActemra. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może, mimo to, nadal przyjmować lek RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób układu krążenia**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu, należy o tym powiadomić lekarza. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **zaburzenia czynności nerek** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lekarz będzie kontrolował stan pacjenta.
- Jeśli u pacjenta występują **uporczywe bóle głowy**.

Przed podaniem leku RoActemra lekarz zleci badanie krwi, by ocenić, czy u pacjenta nie występuje niska liczba białych krwinek lub płytek krwi albo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Dzieci i młodzież

Lek RoActemra podawany we wstrzyknięciu podskórnym nie jest zalecany do stosowania w leczeniu dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Nie należy podawać leku RoActemra dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi mniej niż 10 kg.

Jeśli u dziecka występuje w wywiadzie **zespół aktywacji makrofagów** (aktywacja i niekontrolowane namnażanie się specyficznych komórek krwi), należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent nadal może otrzymywać lek RoActemra.

Lek RoActemra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek RoActemra może zmieniać działanie innych leków, a dawki tych leków mogą wymagać odpowiedniego dostosowania. **Pacjent powinien poinformować lekarza** o wszystkich lekach zawierających następujące substancje czynne:

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu redukcji zapalenia
- symwastatyna, atorwastatyna - stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu
- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – leki stosowane w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi
- teofilina - stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, fenpropumon - stosowane jako leki przeciwkrzepliwe
- fenytoina - stosowana do leczenia drgawek
- cyklosporyna - stosowana w celu osłabienia układu odpornościowego podczas przeszczepu narządów

- benzodiazepiny (np. temazepam) - leki stosowane w celu zmniejszenia lęku.

Z powodu braku badań klinicznych nie należy stosować leku RoActemra z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub GCA.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Leku RoActemra nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Należy przerwać karmienie piersią i poinformować lekarza, **jeśli pacjentka ma otrzymać lek RoActemra**. Po zakończeniu leczenia należy odczekać co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek RoActemra przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pojawią się zawroty głowy.

3. Jak przyjmować lek RoActemra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie będzie przepisywane i rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub GCA.

Zalecana dawka

Dawka dla dorosłych pacjentów z RZS i GCA to 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), podawana raz w tygodniu.

Dzieci i młodzież z uMIZS (w wieku 1 rok i starsi)

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra zależy od masy ciała pacjenta.

- Jeśli pacjent waży **mniej niż 30 kg**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), raz na 2 tygodnie.
- Jeśli pacjent waży **30 kg lub więcej**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), raz na tydzień.

Dzieci i młodzież z wMIZS (w wieku 2 lata i starsi)

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra zależy od masy ciała pacjenta.

- Jeśli pacjent waży **mniej niż 30 kg**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), **raz na 3 tygodnie**.
- Jeśli pacjent waży **30 kg lub więcej**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednej ampułko-strzykawki), **raz na 2 tygodnie**.

Lek RoActemra podaje się w iniekcji podskórnej (*podskórnice*). Początkowo lek RoActemra może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz może jednak zdecydować, że pacjent może dokonywać wstrzykiwania leku RoActemra samodzielnie. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wstrzykiwania leku RoActemra. Rodzice i opiekunowie zostaną przeszkoleni w zakresie sposobu wstrzykiwania leku RoActemra, jeśli samodzielne podanie leku przez pacjenta jest niemożliwe, np. w przypadku dzieci.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli ma się wątpliwości dotyczące samodzielnego wykonywania zastrzyków. Szczegółowe „Instrukcje podawania leku RoActemra” znajdują się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany z pojedynczej ampułko-strzykawki, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne.

Jednakże w razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jeśli osoba dorosła z RZS lub GCA bądź dziecko lub młodzież z uMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę

Bardzo ważne jest, aby stosować lek RoActemra dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący.

Należy odnotowywać przyjęcie następnej dawki leku.

- Jeśli pacjent pominie cotygodniową dawkę leku i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć dawkę w następnym wyznaczonym dniu.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku przyjmowaną raz na dwa tygodnie i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy jak najszybciej wstrzyknąć pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę w wyznaczonym terminie.
- Jeśli pacjent pominie dawkę leku i od tego czasu upłynie więcej niż 7 dni lub jeśli pacjent nie jest pewien, kiedy należy wstrzyknąć lek RoActemra, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli dziecko lub młodzież z wMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę leku

Bardzo ważne jest, aby stosować lek RoActemra dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący.

Należy odnotowywać przyjęcie następnej dawki leku.

- Jeśli dawka leku zostanie pominięta i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć lek jak najszybciej, a kolejną dawkę podać w zaplanowanym wcześniej terminie.
- Jeśli dawka zostanie pominięta o więcej niż 7 dni lub jeśli istnieją wątpliwości kiedy wstrzyknąć lek RoActemra, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku RoActemra

Nie należy przerywać przyjmowania leku RoActemra bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić nawet po 3 lub więcej miesiącach po otrzymaniu ostatniej dawki leku RoActemra.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na każde 10 leczonych osób

Reakcje alergiczne w trakcie lub po zakończeniu wstrzykiwania:

- trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej lub zawroty głowy,
- wysypka, świąd skóry, bąble pokrzywkowe, obrzęk warg, języka lub twarzy.

Należy **natychmiast** poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Objawy ciężkiego zakażenia:

- gorączka i dreszcze
- pęcherze w jamie ustnej lub na skórze
- ból brzucha

Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na każde 1000 leczonych osób

- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry lub białek oczu)

Należy **natychmiast** poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na każde 10 leczonych osób

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, wodnisty katar, ból gardła i bóle głowy
- wysokie stężenie tłuszczu we krwi (*cholesterolu*)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 leczonych osób

- zakażenia płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec
- opryszczka wargowa (zmiany spowodowane zakażeniem wirusem Herpes simplex), pęcherze
- zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), czasami z gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- zakażenie oczu (zapalenie spojówek)
- ból i zawroty głowy, wysokie ciśnienie krwi
- owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki) w kończynach dolnych, zwiększenie masy ciała
- kaszel, trudności z oddychaniem
- mała liczba białych krwinek ujawniona w trakcie badania krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz)
- zwiększone stężenie bilirubiny w badaniach krwi
- małe stężenie fibrynogenu we krwi (białka uczestniczącego w krzepnięciu krwi)

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

Mogą wystąpić u 1 na 100 leczonych osób

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, bóle brzucha)
- zaczerwienione, obrzęknięte obszary w ustach
- wysokie stężenia tłuszczów we krwi (trójglicerydów)
- wrzody żołądka
- kamienie nerkowe
- niedoczynność tarczycy

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1000 leczonych osób

- zespół Stevensa-Johnsona (wysypka na skórze, która może prowadzić do powstania pęcherzy i łuszczenia skóry)
- reakcje alergiczne prowadzące do zgonu (anafilaksja [skutek śmiertelny])
- zapalenie wątroby, żółtaczka

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 osób leczonych

- mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi w badaniu morfologii krwi
- niewydolność wątroby

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS są na ogół podobne do tych występujących u pacjentów dorosłych. Niektóre działania niepożądane obserwuje się częściej u dzieci i młodzieży: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Dotyczy to też objawów niepożądanych, których nie wymieniono w tej ulotce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek RoActemra

Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na ampułko-strzykawce i opakowaniu (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki ampułko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Ampułko-strzykawki przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne lub żółtawe lub jeśli którakolwiek część ampułko-strzykawki jest uszkodzona.

Nie należy wstrząsać ampułko-strzykawką. Zastrzyk trzeba wykonać w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki.

Jeśli po wkłuciu igły nie jest możliwe naciśnięcie tłoczka strzykawki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RoActemra

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każda ampułko-strzykawka 0,9 mL zawiera 162 mg tocilizumabu (180 mg/mL).
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek RoActemra i co zawiera opakowanie

Lek RoActemra to roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy.

Lek RoActemra dostarczany jest w postaci ampułko-strzykawki 0,9 mL, zawierającej 162 mg tocilizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 4 ampułko-strzykawkę, a opakowanie zbiorcze zawiera 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

<http://www.ema.europa.eu/>.**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 Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd

Tel: +44 (0) 208 987 5600

Informacje dotyczące bezpiecznego użytkowania ampułko-strzykawki z lekiem RoActemra.

Prawidłowe stosowanie ampułko-strzykawki z lekiem RoActemra przez pacjenta lub jego opiekuna jest bardzo ważne, dlatego pacjent musi przeczytać podane instrukcje, zrozumieć je i ich przestrzegać. Poniższe instrukcje nie mogą zastąpić szkolenia dotyczącego sposobu podawania leku przeprowadzonego przez lekarza. Przed pierwszym użyciem ampułko-strzykawki z lekiem RoActemra lekarz pokaże pacjentowi sposób właściwego przygotowania i wykonania zastrzyku. W razie pytań należy zwrócić się do lekarza. Pacjent nie powinien wykonywać zastrzyku, jeśli ma jakiegokolwiek wątpliwości dotyczące stosowania ampułko-strzykawki z lekiem RoActemra.

Należy również przeczytać ulotkę dla pacjenta dostarczaną wraz z ampułko-strzykawką z lekiem RoActemra, ponieważ zawiera ona najważniejsze informacje o leku. Ważne jest, aby pacjent otrzymujący lek RoActemra pozostawał pod opieką lekarza.

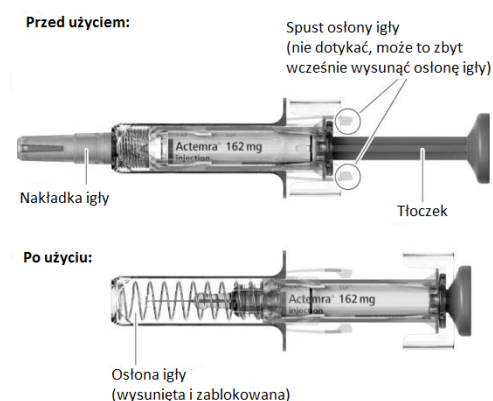
Istotne informacje

- Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli wydaje się być uszkodzona.
- Nie stosować leku, jeśli roztwór jest mętny, ma zmieniony kolor lub widać w nim cząsteczki.
- Nigdy nie próbować rozbierać ampułko-strzykawki na części.
- Nie wolno zdejmować nakładki na igłę, jeśli nie jest się gotowym do zastrzyku.
- Nie wolno wykonywać zastrzyku bez uprzedniego usunięcia ubrania z miejsca podania leku.
- Nigdy nie należy używać ponownie tej samej ampułko-strzykawki.
- Nie należy dotykać uchwytu ampułko-strzykawki, ponieważ może to spowodować jej uszkodzenie.

Przechowywanie

Ampułko-strzykawkę z lekiem RoActemra i inne leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Ampułko-strzykawkę należy przechowywać w lodówce, w temperaturze 2°C–8°C. Po wyjęciu z lodówki ampułko-strzykawka może być przechowywana do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C. Ampułko-strzykawka musi być zawsze przechowywana w opakowaniu zewnętrznym. Należy chronić ampułko-strzykawkę przed zamrażaniem i przed światłem. Ampułko-strzykawki należy chronić przed wilgocią.

Elementy ampułko-strzykawki



Do wykonania zastrzyku potrzebne będą:

Zawarta w opakowaniu:

- Ampułko-strzykawka

Niezawarte w opakowaniu:

- Wacik nasączony alkoholem
- Sterylny wacik lub gazik

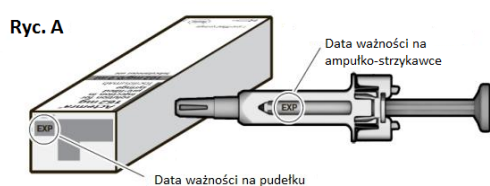
- Pojemnik odporny na przekłucie lub pojemnik na ostre przedmioty, w celu bezpiecznego usunięcia nakładki na igłę i ampułko-strzykawkę

Miejsce do przygotowania materiałów:

- **Należy wybrać dobrze oświetloną, czystą i płaską powierzchnię, jak na przykład stół**

Krok 1. Sprawdzić ampułko-strzykawkę

- Wyjąć pudełko z ampułko-strzykawkami z lodówki i wyjąć ampułko-strzykawkę z pudełka. Nie należy dotykać uchwytu ampułko-strzykawkę, ponieważ może to spowodować jej uszkodzenie.
- Starannie obejrzeć ampułko-strzykawkę oraz znajdujący się w niej lek. Jest to niezbędne, by upewnić się, że ampułko-strzykawkę i lek mogą być bezpiecznie użyte.
- Sprawdzić termin ważności umieszczony na pudełku i strzykawce (patrz Ryc. A), aby upewnić się, że lek nie jest przeterminowany. Nie używać ampułko-strzykawkę, jeśli termin ważności minął. Jest to niezbędne, by upewnić się, że ampułko-strzykawkę i lek mogą być bezpiecznie użyte.



Nie należy używać ampułko-strzykawkę i wyrzucić ją, jeśli:

- lek jest mętny,
- lek zawiera cząsteczki,
- lek nie jest bezbarwny lub żółtawy,
- którakolwiek część ampułko-strzykawkę wydaje się uszkodzona.

Krok 2. Odczekać aż ampułko-strzykawkę ogrzeje się do temperatury pokojowej

- Nie wolno zdejmować nakładki igły aż do kroku 5. Wcześniejsze zdjęcie nakładki igły może spowodować wysychanie leku i zablokowanie igły.
- Położyć ampułko-strzykawkę na czystej i płaskiej powierzchni i odczekać około 25–30 minut, aby schłodzona ampułko-strzykawkę ogrzała się do temperatury pokojowej (18°C – 28°C). Stosowanie nieogrzonej ampułko-strzykawkę może spowodować dyskomfort w czasie zastrzyku i trudności w naciskaniu tłoczka.
- Nie ogrzewać ampułko-strzykawkę w żaden inny sposób.

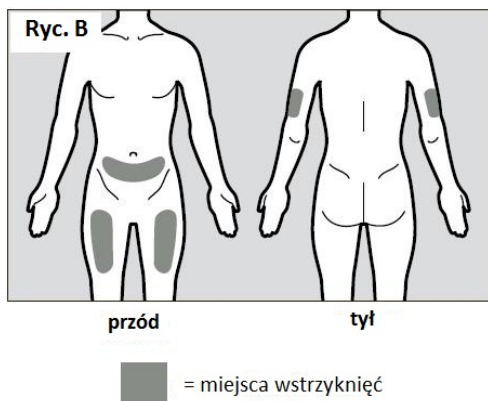
Krok 3. Umyć ręce

- Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

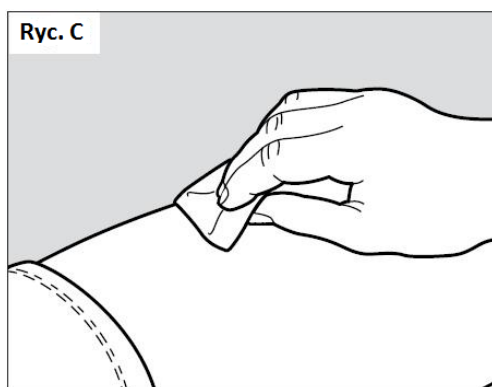
Krok 4. Wybrać i przygotować miejsce podania leku

- Zalecane miejsca podania leku to: przód i środek uda i dolna część brzucha, poniżej pępka, z wyłączeniem 5-centymetrowego obszaru wokół pępka. (patrz Ryc. B)

- Jeśli iniekcji dokonuje opiekun, lek może być też podany w górną część ramienia. (patrz Ryc. B)



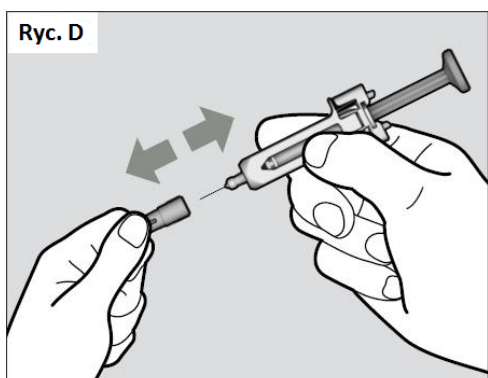
- Przy każdym wstrzyknięciu zmieniać miejsce wkłucia, wybierając obszar odległy o co najmniej 3 cm od miejsca poprzedniego wkłucia.
- Nie wstrzykiwać leku w miejscach, które uciska pasek. Zastrzyku nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.
- Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, należy oczyścić wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem (patrz Ryc. C).



- Odczekać 10 sekund do wyschnięcia.
- Nie wolno dotykać oczyszczonej skóry przed podaniem zastrzyku. Nie wolno dmuchać na oczyszczony obszar.

Krok 5. Zdjąć nakładkę na igłę

- W czasie zdejmowania nakładki nie trzymać ampułko-strzykawki za tłoczek.
- Uchwycić ampułko-strzykawkę pewnie jedną ręką, a drugą ręką zdjąć nakładkę ochronną igły. (patrz Ryc. D) Jeśli nie można samodzielnie zdjąć nakładki igły, należy zwrócić się o pomoc do lekarza.



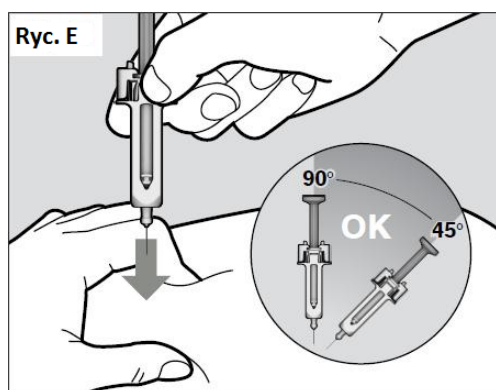
- Nie dotykać igły i nie pozwolić, by miała kontakt z jakąkolwiek powierzchnią.
- Na końcu igły może być widoczna kropla ciecży. Jest to normalne zjawisko.
- Wyrzucić nakładkę do pojemnika odpornego na przekłucia lub przeznaczonego do ostrych przedmiotów.

UWAGA: Ampułko-strzykawkę trzeba zużyć niezwłocznie po zdjęciu nakładki.

- W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki. Jeśli nakładka igły została zdjęta, zastrzyk należy wykonać w ciągu 5 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły.
- Nigdy nie należy nakładać ponownie zdjętej nakładki.

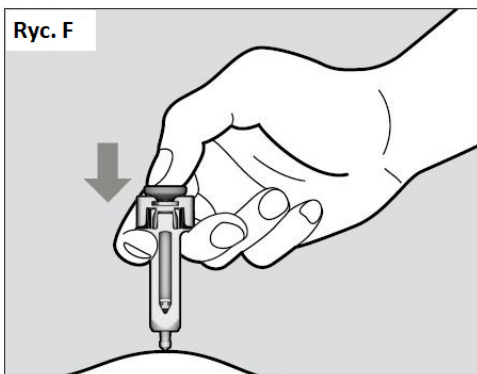
Krok 6. Wykonać zastrzyk

- Uchwycić wygodnie ampułko-strzykawkę ręką.
- Aby upewnić się, że igła zostanie prawidłowo wprowadzona pod skórę, należy ująć wolną ręką fałd luźnej skóry w miejscu zastrzyku. Uchwycenie fałdu skóry jest niezbędne, by upewnić się, że lek zostanie wstrzyknięty pod skórę (do tkanki tłuszczowej), a nie głębiej (do mięśnia). Wstrzyknięcie leku do mięśnia może spowodować dyskomfort.
- Nie przytrzymywać i nie naciskać tłoczka w czasie wprowadzania igły pod skórę.
- Szybkim, zdecydowanym ruchem wprowadzić całą igłę pod skórę, pod kątem od 45° do 90°. (patrz Ryc. E)

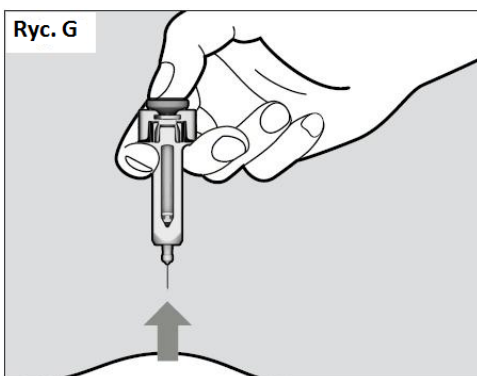


Wybór odpowiedniego kąta jest istotny dla zapewnienia wprowadzenia leku pod skórę (do tkanki tłuszczowej), w innym przypadku zastrzyk może być bolesny, a lek może nie zadziałać.

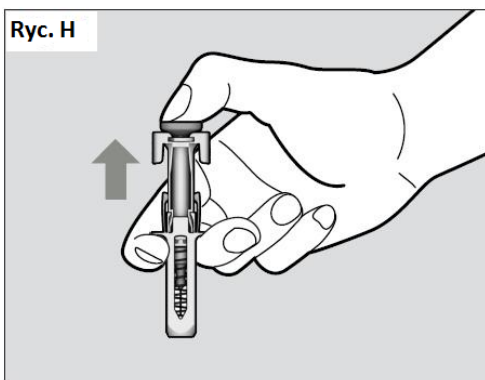
- Następnie należy przytrzymać ampułko-strzykawkę w ustalonej pozycji i puścić trzymany fałd skóry.
- Wstrzyknąć powoli cały lek, lekko naciskając tłoczek do samego końca. (patrz Ryc. F) Tłoczek należy wcisnąć całkowicie, by cała dawka leku została podana i by uchwyt ampułko-strzykawki był dokładnie dociśnięty do boku. Jeśli tłok nie będzie wcisnięty do końca, osłona igły nie spowoduje jej zakrycia po usunięciu igły ze skóry. Jeśli igła nie jest całkowicie osłonięta, należy postępować ostrożnie, by zapobiec skaleczeniom igłą; należy umieścić ampułko-strzykawkę w pojemniku odpornym na przekłucia.



- Po całkowitym wciśnięciu tłoczka należy go przytrzymać, by upewnić się, że cała porcja leku została wstrzyknięta, zanim igła zostanie usunięta ze skóry.
- Igłę należy wyciągać pod takim samym kątem, pod jakim została wprowadzona, jednocześnie przytrzymując wciśnięty tłok. (patrz Ryc. G)
- Jeśli po wkłuciu igły nie jest możliwe naciśnięcie tłoczka strzykawki, należy wyrzucić ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowej ampułko-strzykawki (rozpoczynając ponownie od Kroku 2). W przypadku ponownych trudności w podaniu leku, należy skontaktować się z lekarzem.



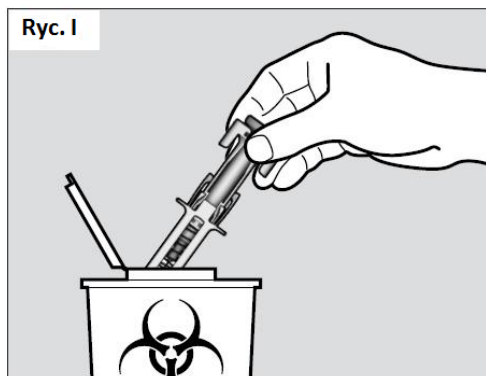
- Po całkowitym usunięciu igły ze skóry można zwolnić tłok, co spowoduje zabezpieczenie igły osłoną. (patrz Ryc. H)



- Jeśli w miejscu wstrzyknięcia widoczne są krople krwi, należy docisnąć je sterylnym wacikiem lub gazikiem na około 10 sekund.
- Nie należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.

Krok 7. Wyrzucić ampułko-strzykawkę

- Nie należy podejmować próby ponownego nałożenia nakładki ampułko-strzykawki.
- Należy wyrzucić użytą ampułko-strzykawkę do pojemnika odpornego na przekłucia lub do przechowywania ostrych przedmiotów. Aby uzyskać informacje na temat pojemników właściwych do przechowywania użytych strzykawek – w razie braku takiego – należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. (patrz Ryc. I)



Lekarz udzieli instrukcji na temat prawidłowego usuwania użytych ampułko-strzykawek. Sposób ich usuwania może być regulowany przez prawo.

Nie należy wyrzucać użytych ampułko-strzykawek lub odpornych na przekłucie pojemników do śmieci domowych ani poddawać recydingowi.

- Zutyliżować napełniony pojemnik zgodnie z instrukcjami lekarza lub farmaceuty.
- Odporny na przekłucia pojemnik przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Zalecenia dla pacjenta dotyczące reakcji nadwrażliwości (ciężkie przypadki znane są jako anafilaksja)

Jeśli pacjent w trakcie samodzielnie przeprowadzanego wstrzyknięcia leku RoActemra lub w dowolnym czasie po wstrzyknięciu zauważy objawy, takie jak wysypka skórna, świąd, dreszcze, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, ból w klatce piersiowej, świszczący oddech, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Zalecenia dla pacjenta dotyczące wczesnego rozpoznawania i leczenia celem zmniejszenia ryzyka ciężkich zakażeń

Należy uważać na pierwsze objawy zakażenia, jak:

- bóle mięśni, gorączka, dreszcze,
- kaszel, uczucie dyskomfortu lub ucisku w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem,
- zaczerwienienie, rozgrzanie lub nietypowe obrzęki skóry lub stawów,
- ból lub wrażliwość brzucha i (lub) zmiany w czynności jelit.

W przypadku podejrzenia rozwoju zakażeń należy bezzwłocznie zgłosić się do lekarza.

W przypadku wątpliwości lub pytań dotyczących ampułko-strzykawki należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym (ACTPen®) tocilizumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki pacjent otrzyma od lekarza **Kartę ostrzegawczą dla pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których chory powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem RoActemra.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RoActemra
3. Jak stosować lek RoActemra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RoActemra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje

Lek RoActemra zawiera substancję czynną o nazwie tocilizumab, która jest białkiem otrzymywanym ze specyficznych komórek odpornościowych (przeciwciało monoklonalne) blokującym działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukiną-6. Interleukina-6 bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jej zablokowanie może zmniejszać stan zapalny. Lek RoActemra jest stosowany w leczeniu:

- **dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS)**, chorobą autoimmunologiczną, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się.
- **dorosłych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu ciężkim**, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.

Lek RoActemra pomaga złagodzić objawy RZS, takie jak ból i obrzęk stawów, oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Wykazano, że lek RoActemra spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Lek RoActemra podaje się zwykle w skojarzeniu z innym lekiem stosowanym w RZS zwanym metotreksatem. Jeżeli lekarz stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane, lek RoActemra może być podawany w monoterapii.

- **dorosłych z chorobą tętnic zwaną olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA)** spowodowaną zapaleniem największych tętnic w organizmie, zwłaszcza tych dostarczających krew do głowy i szyi. Objawy obejmują ból głowy, uczucie zmęczenia i ból szczęki. Skutkiem GCA mogą być udary i ślepotą.

Lek RoActemra może redukować ból i opuchnięcie w tętnicach i żyłach głowy, szyi i ramion.

W terapii GCA są często stosowane leki zwane steroidami. Są one zazwyczaj skuteczne, ale mogą powodować działania niepożądane, jeśli są stosowane w dużych dawkach przez długi czas. Zmniejszenie dawki steroidów może jednak prowadzić do zaostrzenia GCA. Dołączenie leku RoActemra do terapii oznacza, że steroidy będą mogły być stosowane krócej, przy zachowaniu kontroli nad GCA.

- **dzieci i młodzieży, w wieku 12 lat i starszych, z czynnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (uMIZS).** Jest to choroba zapalna powodująca ból i opuchnięcie jednego lub większej liczby stawów, a także gorączkę i wysypkę.

Lek RoActemra jest stosowany w celu poprawy w zakresie objawów uMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

- **dzieci i młodzieży, w wieku 12 lat i starszych, z czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wMIZS).** Jest to choroba zapalna powodująca ból i opuchnięcie jednego lub większej liczby stawów.

Lek RoActemra jest stosowany w celu poprawy w zakresie objawów wMIZS. Lek może być podawany w skojarzeniu z metotreksatem lub samodzielnie.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku RoActemra

Kiedy nie stosować leku RoActemra:

- jeśli ty lub pacjent małoletni, którym się opiekujesz, ma uczulenie (nadwrażliwość) na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli u ciebie lub u pacjenta małoletniego, którym się opiekujesz, występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Jeśli któraś z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować lekarza. Nie stosować leku RoActemra.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku RoActemra należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Jeśli u pacjenta wystąpiła **reakcja alergiczna**, w postaci np.: uczucia ściskania w klatce piersiowej, świszczącego oddechu, ciężkich zawrotów głowy lub oszołomienia, obrzęku warg, języka lub twarzy lub świądu skóry, pokrzywki lub wysypki na skórze podczas lub po podaniu leku, **należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.**
- W przypadku wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu leku RoActemra nie należy przyjmować kolejnej dawki, do momentu poinformowania lekarza i wyrażenia przez niego zgody na przyjęcie kolejnej dawki.

- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek **zakażenie**, trwające krótko lub długo, lub gdy często powtarzają się zakażenia. **Należy niezwłocznie powiadomić lekarza** o złym samopoczuciu. Lek RoActemra może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.
- Jeśli pacjent choruje na **gruźlicę** należy o tym powiadomić lekarza. Lekarz zbada pacjenta pod kątem objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra. Jeśli objawy gruźlicy (uporczywy kaszel, utrata masy ciała, apatia, łagodna gorączka) lub innego zakażenia występują w czasie lub po zakończeniu terapii, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.
- Jeśli u pacjenta występowały **wrzody jelitowe** lub **zapalenie uchyłków jelita**, należy o tym powiadomić lekarza. Objawy tych schorzeń – to m.in.: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono **chorobę wątroby**, należy o tym powiadomić lekarza. Lekarz może podjąć decyzję o zbadaniu czynności wątroby przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra.
- **Jeśli pacjent został zaszczepiony niedawno** lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza. Wszyscy pacjenci powinni posiadać aktualne szczepienia przed rozpoczęciem leczenia lekiem RoActemra. Niektórych rodzajów szczepionek nie należy podawać w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli pacjent ma **chorobę nowotworową**, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zdecyduje, czy pacjent może, mimo to, nadal przyjmować lek RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **czynniki ryzyka chorób układu krążenia**, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu, należy o tym powiadomić lekarza. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują **zaburzenia czynności nerek** o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, lekarz będzie kontrolował stan pacjenta.
- Jeśli u pacjenta występują **uporczywe bóle głowy**.

Przed podaniem leku RoActemra lekarz zleci badanie krwi, by ocenić, czy u pacjenta nie występuje niska liczba białych krwinek lub płytek krwi albo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się używania półautomatycznego wstrzykiwacza napełnionego lekiem RoActemra (ACTPen®) u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie należy podawać leku RoActemra dzieciom z uMIZS, których masa ciała wynosi mniej niż 10 kg.

Jeśli u dziecka występuje w wywiadzie **zespół aktywacji makrofagów** (aktywacja i niekontrolowane namnażanie się specyficznych komórek krwi), należy powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent może otrzymywać lek RoActemra.

Lek RoActemra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek RoActemra może zmieniać działanie innych leków, a dawki tych leków mogą wymagać odpowiedniego dostosowania. **Pacjent powinien poinformować lekarza** o wszystkich lekach zawierających następujące substancje czynne:

- metyloprednizolon, deksametazon – stosowane w celu redukcji zapalenia
- symwastatyna lub atorwastatyna - stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu

- antagoniści kanału wapniowego (np. amlodypina) – leki stosowane w leczeniu podwyższonego ciśnienia krwi
- teofilina - stosowana w leczeniu astmy
- warfaryna, fenpropumon - stosowane jako leki przeciwkrzepliwie
- fenytoina - stosowana do leczenia drgawek
- cyklosporyna - stosowana w celu osłabienia układu odpornościowego podczas przeszczepu narządów
- benzodiazepiny (np. temazepam) - leki stosowane w celu zmniejszenia lęku.

Z powodu braku badań klinicznych nie należy stosować leku RoActemra z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub GCA.

Ciąża, karmienie piersią i płodność

Leku RoActemra nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Należy przerwać karmienie piersią i poinformować lekarza, **jeśli pacjentka ma otrzymać lek RoActemra**. Po zakończeniu leczenia należy odczekać co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek RoActemra przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ten lek może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn, jeśli pojawią się zawroty głowy.

3. Jak przyjmować lek RoActemra

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Leczenie będzie przepisywane i rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, uMIZS, wMIZS lub GCA.

Zalecana dawka

Dawka dla wszystkich dorosłych z RZS lub GCA to 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego), podawana raz w tygodniu.

Młodzież z uMIZS (pacjenci w wieku 12 lat i starsi)

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra zależy od masy ciała pacjenta.

- Jeśli pacjent waży **mniej niż 30 kg**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego), raz na 2 tygodnie.
- Jeśli pacjent waży **30 kg lub więcej**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego), raz na tydzień.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat produktu nie należy podawać przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Młodzież z wMIZS (pacjenci w wieku 12 lat i starsi)

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra zależy od masy ciała pacjenta.

- Jeśli pacjent waży **mniej niż 30 kg**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego), **raz na 3 tygodnie**.

- Jeśli pacjent waży **30 kg lub więcej**: dawka wynosi 162 mg (zawartość jednego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego), **raz na 2 tygodnie**.

U dzieci w wieku poniżej 12 lat produktu nie należy podawać przy użyciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Lek RoActemra podaje się w iniekcji podskórnej (*podskórnice*). Początkowo lek RoActemra (ACTPen®) może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Lekarz może jednak zdecydować, że pacjent może dokonywać wstrzykiwania leku RoActemra samodzielnie. W takim przypadku pacjent zostanie przeszkolony w zakresie samodzielnego wstrzykiwania leku RoActemra. W przypadku pacjentów, którzy nie mogą samodzielnie dokonywać wstrzykiwania leku RoActemra, przeszkoleni zostaną w tym zakresie rodzice i opiekunowie.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli ma się wątpliwości dotyczące samodzielnego podawania zastrzyków sobie lub wykonywania ich u nastoletnich pacjentów. Szczegółowe „Instrukcje podawania leku RoActemra” znajdują się na końcu tej ulotki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany z pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże w razie wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pominięcie dawki leku przez osobę dorosłą z RZS lub GCA bądź nastoletniego pacjenta z uMIZS

Istotne jest, aby stosować lek RoActemra zgodnie z zaleceniem lekarza. Należy pilnować momentu przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeśli od pominięcia dawki podawanej cotygodniowo upłynęło mniej niż 7 dni, należy przyjąć kolejną w następnym zaplanowanym dniu.
- Jeśli od pominięcia dawki podawanej co drugi tydzień upłynęło mniej niż 7 dni, należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a kolejną dawkę – w zaplanowanym terminie.
- Jeśli od pominięcia dawki podawanej cotygodniowo lub co drugi tydzień upłynęło więcej niż 7 dni lub istnieją wątpliwości, czy przyjąć lek RoActemra, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli młodzież z wMIZS pominie lub zapomni przyjąć dawkę

Bardzo ważne jest, aby stosować lek RoActemra dokładnie tak, jak to zalecił lekarz prowadzący. Należy pilnować momentu przyjęcia kolejnej dawki.

- Jeśli dawka leku zostanie pominięta i od tego czasu upłynie nie więcej niż 7 dni, należy przyjąć lek jak najszybciej, a kolejną dawkę podać w zaplanowanym wcześniej terminie.
- Jeśli dawka zostanie pominięta o więcej niż 7 dni lub jeśli istnieją wątpliwości kiedy wstrzyknąć lek RoActemra, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku RoActemra

Nie należy przerywać przyjmowania leku RoActemra bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić nawet po 3 lub więcej miesiącach po otrzymaniu ostatniej dawki leku RoActemra.

Możliwe ciężkie działania niepożądane: należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

Są częste, mogą wystąpić u 1 na każde 10 leczonych osób

Reakcje alergiczne w trakcie lub po zakończeniu wstrzykiwania:

- trudności z oddychaniem, ucisk w klatce piersiowej lub zawroty głowy
- wysypka, świąd skóry, bąble pokrzywkowe, obrzęk warg, języka lub twarzy

Należy **natychmiast** poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów

Objawy ciężkiego zakażenia:

- gorączka i dreszcze
- pęcherze w jamie ustnej lub na skórze
- ból brzucha

Objawy przedmiotowe i podmiotowe toksycznego uszkodzenia wątroby:

Mogą wystąpić u 1 na każde 1000 leczonych osób

- uczucie zmęczenia
- ból brzucha
- żółtaczka (żółte zabarwienie skóry lub białek oczu)

Należy **natychmiast** poinformować lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Działania niepożądane występujące bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na każde 10 leczonych osób

- zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatłokany nos, wodnisty katar, ból gardła i bóle głowy
- wysokie stężenie tłuszczu we krwi (*cholesterolu*)
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Działania niepożądane występujące często:

Mogą wystąpić u 1 na 10 leczonych osób

- zakażenia płuc (zapalenie płuc)
- półpasiec
- opryszczka wargowa (zmiany spowodowane zakażeniem wirusem Herpes simplex), pęcherze
- zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), czasami z gorączką i dreszczami
- wysypka i świąd, pokrzywka
- reakcje alergiczne (nadwrażliwości)
- zakażenie oczu (zapalenie spojówek)
- ból i zawroty głowy, wysokie ciśnienie krwi
- owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha
- zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki) w kończynach dolnych, zwiększenie masy ciała
- kaszel, trudności z oddychaniem
- mała liczba białych krwinek ujawniona w trakcie badania krwi (neutropenia, leukopenia)
- nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz)
- zwiększone stężenie bilirubiny w badaniach krwi
- małe stężenie fibrynogenu we krwi (białka uczestniczącego w krzepnięciu krwi)

Działania niepożądane występujące niezbyt często:

Mogą wystąpić u 1 na 100 leczonych osób

- zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcia, bóle brzucha)
- zaczerwienione, obrzęknięte obszary w ustach
- wysokie stężenia tłuszczów we krwi (trójglicerydów)
- wrzody żołądka
- kamienie nerkowe
- niedoczynność tarczycy

Działania niepożądane występujące rzadko:

Mogą wystąpić u 1 na 1000 leczonych osób

- zespół Stevensa-Johnsona (wysypka na skórze, która może prowadzić do powstania pęcherzy i łuszczenia skóry)
- reakcje alergiczne prowadzące do zgonu (anafilaksja [skutek śmiertelny])
- zapalenie wątroby, żółtaczk

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko:

Mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 000 osób leczonych

- mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi w badaniu morfologii krwi
- niewydolność wątroby

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS

Działania niepożądane występujące u dzieci i młodzieży z uMIZS lub wMIZS są na ogół podobne do tych występujących u pacjentów dorosłych. Niektóre działania niepożądane obserwuje się częściej u dzieci i młodzieży: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy, nudności i zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek RoActemra

Ten lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym i opakowaniu (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C). Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne lub żółtawe lub jeśli którakolwiek część wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wydaje się uszkodzona.

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym. Zastrzyk trzeba wykonać w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Jeśli po naciśnięciu przycisku aktywacyjnego fioletowy wskaźnik nie porusza się, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia. **Nie należy** podejmować prób ponownego użycia tego wstrzykiwacza. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia przy użyciu innego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Należy zwrócić się do lekarza po pomoc.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek RoActemra

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 mL.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny monochlorowodorek monohydrat, L-arginina/L-argininy chlorowodorek, L-metionina, polisorbata 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek RoActemra i co zawiera opakowanie

Lek RoActemra to roztwór do wstrzykiwań. Roztwór jest bezbarwny lub lekko żółtawy.

Lek RoActemra dostarczany jest w postaci wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego 0,9 mL, zawierającego 162 mg tocilizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Każde opakowanie zawiera 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione, a opakowanie zbiorcze zawiera 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

Wytwórca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 – 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 – 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 – 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 – 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 – 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 – 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 – 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 – 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 – 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 – 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 – 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Nothern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczególne informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Informacje dotyczące bezpiecznego użytkowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (ACTPen) z lekiem RoActemra.

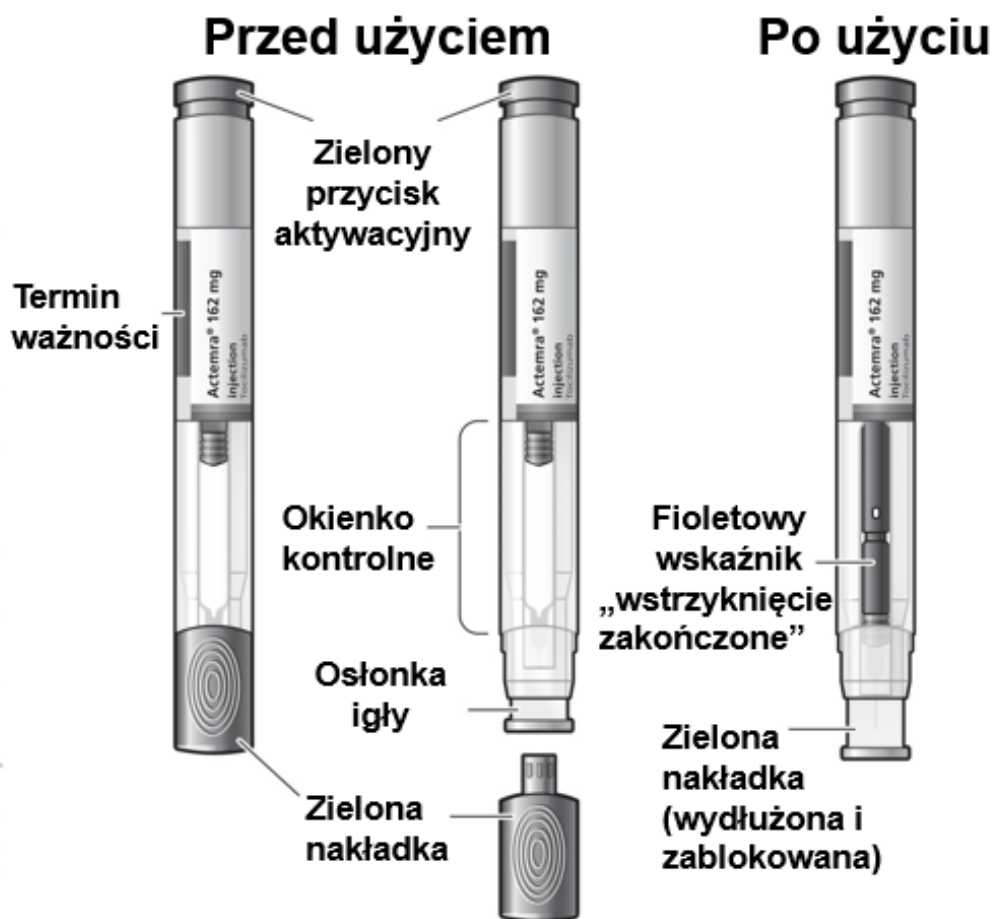
Przed rozpoczęciem stosowania leku i przed każdorazową realizacją kolejnej recepty na lek należy przeczytać i przestrzegać Instrukcji Użycia dołączonej do opakowania z lekiem RoActemra we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem RoActemra fachowy personel medyczny powinien pokazać pacjentowi, jak prawidłowo go używać.

Uwaga: Nieużywane wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w lodówce, w temperaturze od 2°C do 8°C. **Nie** zamrażać.

Po wyjęciu z lodówki wstrzykiwacz półautomatyczny może być przechowywany do 2 tygodni w temperaturze nie wyższej niż 30°C. Wstrzykiwacze półautomatyczne należy zawsze przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

- **Nie wolno zdejmować nakładki na wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony, jeśli się nie jest gotowym do wykonania wstrzyknięcia leku RoActemra.**
- **Nigdy nie należy próbować rozbierać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego na części.**
- **Nigdy nie należy używać ponownie tego samego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.**
- **Nie wolno używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego przez ubranie.**
- **Nie należy pozostawiać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego bez nadzoru.**
- **Lek przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.**

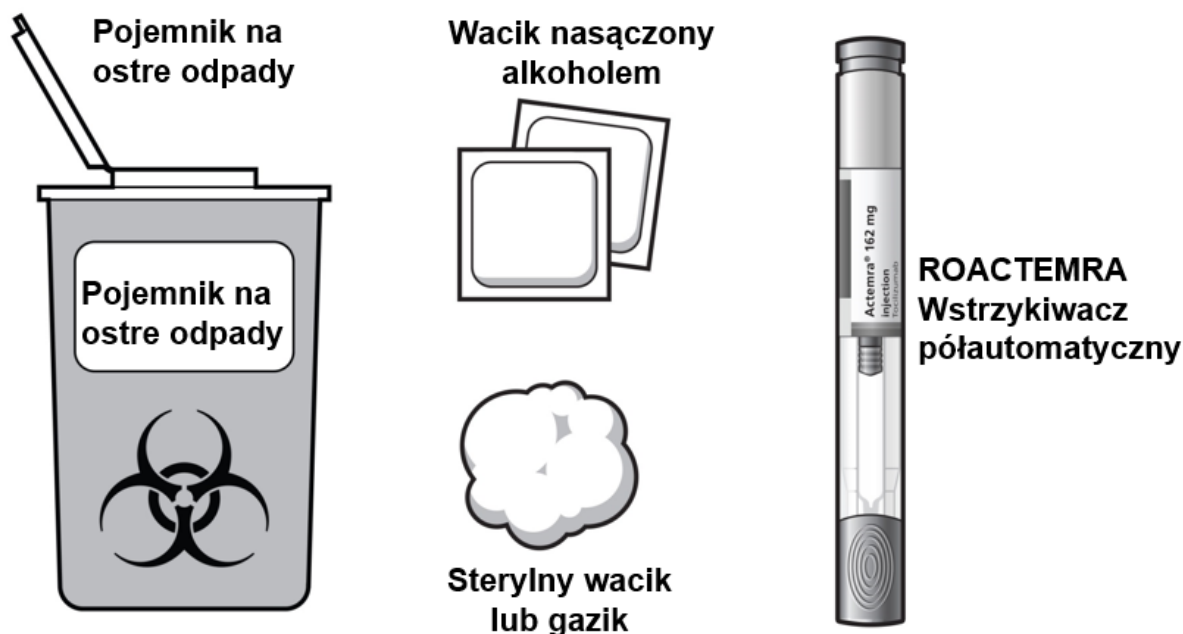
Elementy wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem RoActemra (**patrz Rysunek A**).



Rysunek A

Do wykonania zastrzyku przy pomocy wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem RoActemra potrzebne będą (patrz Rysunek B):

- 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z lekiem RoActemra
- 1 wacik nasączony alkoholem
- 1 sterylny wacik lub gazik
- 1 pojemnik odporny na przekłucie lub pojemnik na ostre przedmioty, w celu bezpiecznego usunięcia nakładki na wstrzykiwacz i zużytego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego (patrz **Krok 4** „Usuwanie wstrzykiwacza”)



Rysunek B

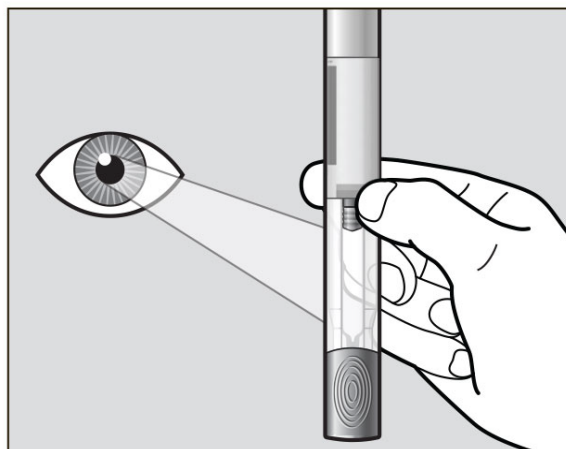
Krok 1. Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia leku RoActemra

Należy znaleźć wygodne miejsce z czystą, płaską powierzchnią roboczą.

- Wyjąć pudełko ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym z lodówki.
- Przy pierwszym otwarciu pudełka należy upewnić się, że jest ono szczelnie zamknięte. **Nie** należy używać wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych pochodzących z pudełek, które zostały wcześniej otwarte.
- Sprawdzić, czy pudełko ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym nie jest uszkodzone. **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem RoActemra, jeśli pudełko wygląda na uszkodzone.
- **Sprawdzić termin ważności podany na pudełku ze wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.** **Nie** używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli termin ważności już minął, ponieważ jego użycie może nie być bezpieczne.
- Otworzyć pudełko i wyjąć 1 jednorazowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z lekiem RoActemra z pudełka.
- Pozostałe wstrzykiwacze znajdujące się w pudełku włożyć z powrotem do lodówki.
- **Sprawdzić termin ważności podany na wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym z lekiem RoActemra (patrz Rysunek A).** **Nie** używać, jeśli termin ważności już minął, ponieważ użycie wstrzykiwacza może nie być bezpieczne. Jeśli termin ważności minął, należy bezpiecznie usunąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony wyrzucając go do pojemnika na ostre odpady i wziąć nowy wstrzykiwacz.
- **Obejrzeć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony upewniając się, że nie jest on uszkodzony.** **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli wydaje się uszkodzony lub został przypadkowo upuszczony na ziemię.
- Położyć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony na czystej, płaskiej powierzchni i odczekać 45 minut, aż osiągnie on temperaturę pokojową. Jeśli wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony nie osiągnie temperatury pokojowej, może to spowodować dyskomfort podczas wstrzykiwania i wydłużyć czas wstrzyknięcia.
 - **Nie** należy w żaden sposób przyspieszać procesu ogrzewania używając mikrofalówki lub wkładając wstrzykiwacz do ciepłej wody.
 - **Nie** należy pozostawiać wstrzykiwacza pod bezpośrednim działaniem promieni słonecznych w celu ogrzania.

Nie zdejmować zielonej nakładki czekając aż wstrzykiwacz z lekiem RoActemra osiągnie temperaturę pokojową.

- Trzymać wstrzykiwacz z lekiem RoActemra z zieloną nakładką skierowaną do dołu (**Patrz Rysunek C**).



Rysunek C

- Popatrzeć przez przezroczyste okienko na wstrzykiwaczu. Sprawdzić wygląd płynu we wstrzykiwaczu z lekiem RoActemra (**Patrz Rysunek C**). Powinien on być klarowny i bezbarwny do lekko żółtawego. **Nie** wstrzykiwać leku RoActemra, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony, posiada grudki lub cząstki stałe, ponieważ jego użycie może nie być bezpieczne. Należy bezpiecznie usunąć wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony wyrzucając go do pojemnika na ostre odpady, a następnie wziąć nowy wstrzykiwacz.
- Dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

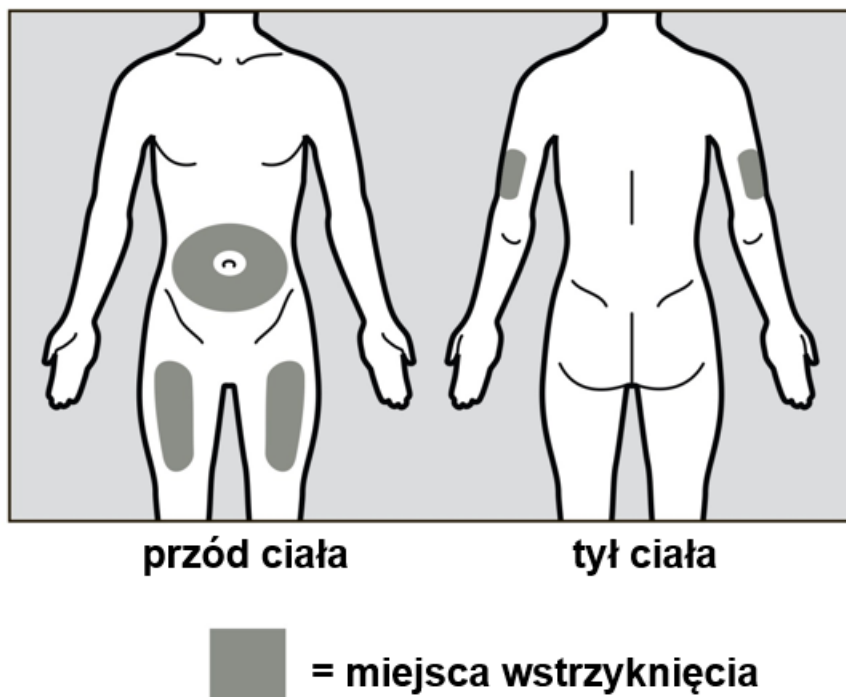
Krok 2. Wybór i przygotowanie miejsca podania leku

Wybrać miejsce podania leku

- Zalecane miejsca podania leku to: przód uda lub brzucha z wyłączeniem 5-centymetrowego obszaru wokół pępka. (**patrz Rysunek D**).
- Jeśli iniekcji dokonuje opiekun, lek może być też podany w górną część ramienia. Nie należy próbować samodzielnie wstrzykiwać leku w górną część ramienia (**patrz Rysunek D**).

Zmiana miejsc podania leku

- Przy każdym kolejnym wstrzyknięciu należy zmieniać miejsce wkłucia, wybierając obszar odległy o co najmniej 2,5 cm od miejsca poprzedniego wkłucia.
- Zastrzyku nie należy wykonywać w znamiona, blizny, siniaki lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.



Rysunek D

Przygotować miejsce wstrzyknięcia

- Aby zmniejszyć ryzyko zakażenia, należy oczyścić wybrane miejsce wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem wykonując okrężne ruchy i odczekać aż skóra wyschnie. Nie należy ponownie dotykać miejsca wstrzyknięcia przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- Nie wolno dmuchać na oczyszczony obszar.

Krok 3. Wstrzyknięcie leku RoActemra

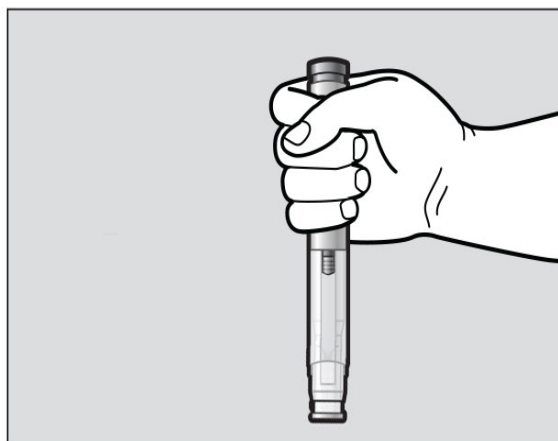
- Uchwycić wstrzykiwacz z lekiem RoActemra pewnie jedną ręką, a drugą ręką obrócić i zdjąć zieloną nakładkę (**patrz Rysunek E**). Zielona nakładka zawiera luźno zamocowaną metalową rurkę.
- Jeśli nie można samodzielnie zdjąć zielonej nakładki, należy zwrócić się o pomoc do opiekuna lub skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia.



Rysunek E

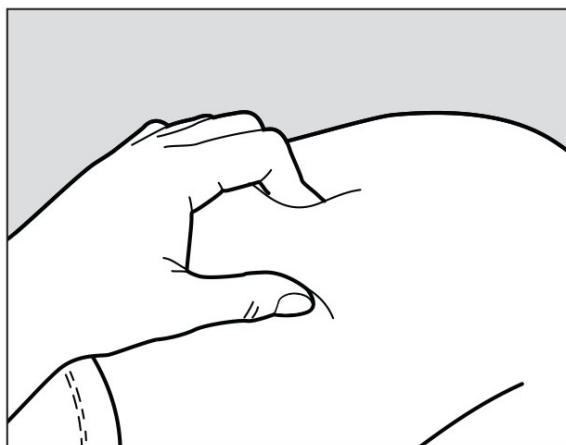
Uwaga: Nie dotykać osłonki igły znajdującej się na końcówce autowstrzykiwacza poniżej okienka kontrolnego (patrz Rysunek A), aby uniknąć przypadkowego ukłucia igłą.

- Wyrzucić zieloną nakładkę do pojemnika na ostre odpady.
- Po zdjęciu zielonej nakładki wstrzykiwacz jest gotowy do użycia. Jeśli wstrzykiwacz nie zostanie użyty w ciągu 3 minut od zdjęcia nakładki, należy go wyrzucić do pojemnika na ostre odpady i użyć nowego wstrzykiwacza.
- Nigdy nie należy nakładać ponownie zdjętej zielonej nakładki.
- Uchwycić wygodnie wstrzykiwacz jedną ręką trzymając za górną jego część, tak, by nie zasłaniać okienka kontrolnego na wstrzykiwaczu (**Patrz Rysunek F**).



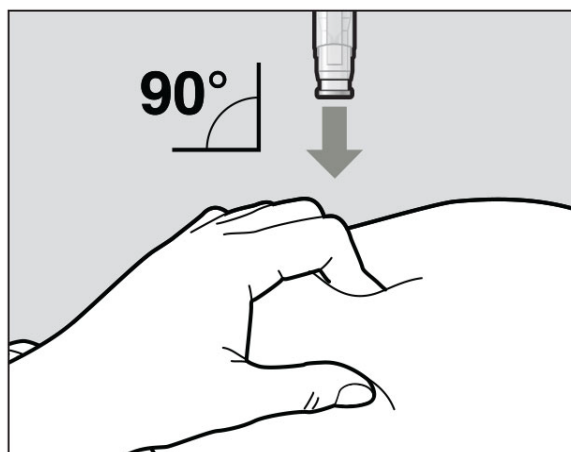
Rysunek F

- Wolną ręką delikatnie ująć fałd oczyszczonej skóry, aby przygotować pewne miejsce zastrzyku (**Patrz Rysunek G**). Użycie wstrzykiwacza wymaga przygotowania pewnego miejsca wstrzyknięcia, aby poprawnie aktywować urządzenie.
- Uchwycenie fałdu skóry jest ważne, by upewnić się, że lek zostanie wstrzyknięty pod skórę (do tkanki tłuszczowej), a nie głębiej (do mięśnia). Wstrzyknięcie leku do mięśnia może spowodować dyskomfort.



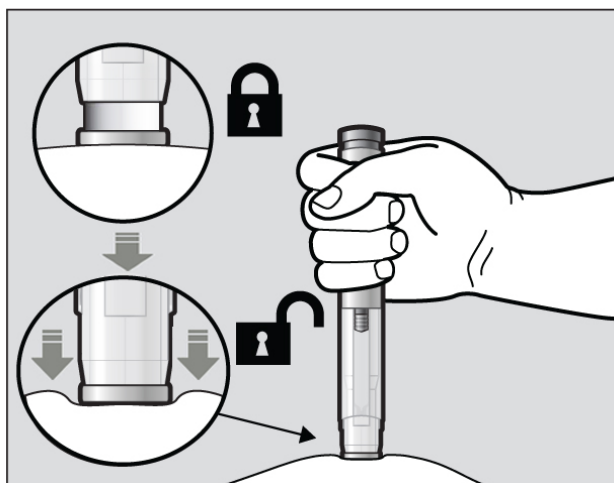
Rysunek G

- **Nie** należy jeszcze naciskać zielonego przycisku aktywującego.
- Do skóry zebranej w fałd przyłożyć osłonkę igły wstrzykiwacza pod kątem 90° (**Patrz Rysunek H**).
- Wybór odpowiedniego kąta jest istotny dla zapewnienia wprowadzenia leku pod skórę (do tkanki tłuszczowej), w innym przypadku zastrzyk może być bolesny, a lek może nie zadziałać.



Rysunek H

- Aby użyć wstrzykiwacza należy najpierw odblokować zielony przycisk aktywacyjny.
- Aby odblokować przycisk należy mocno docisnąć wstrzykiwacz do skóry ujętej w fałd w taki sposób, by osłonka igły została całkowicie wciśnięta (**Patrz Rysunek I**).



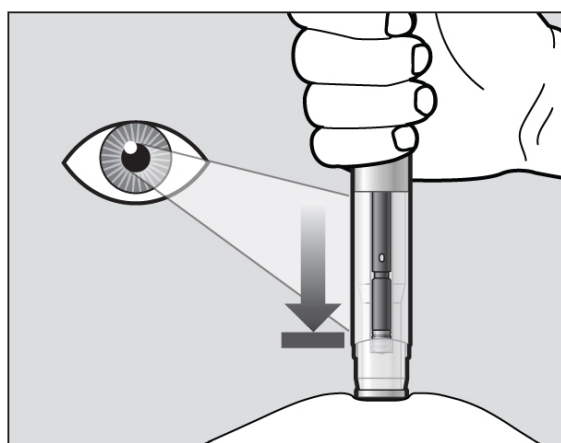
Rysunek I

- Utrzymywać nacisk cały czas dociskając osłonkę igły do skóry.
- Jeśli osłonka igły nie będzie całkowicie dociśnięta do skóry, zielony przycisk aktywacyjny nie zadziała.
- Przytrzymując wstrzykiwacz w miejscu nie zwalniać skóry zebranej w fałd.
- Nacisnąć zielony przycisk aktywacyjny, aby rozpocząć wstrzyknięcie. „Kliknięcie” oznacza początek zastrzyku. Utrzymując zielony przycisk w pozycji wciśniętej cały czas mocno dociskać wstrzykiwacz do skóry (**Patrz Rysunek J**). Jeśli pacjent nie może rozpocząć wstrzyknięcia, powinien poprosić o pomoc opiekuna lub skontaktować się z pracownikiem służby zdrowia.



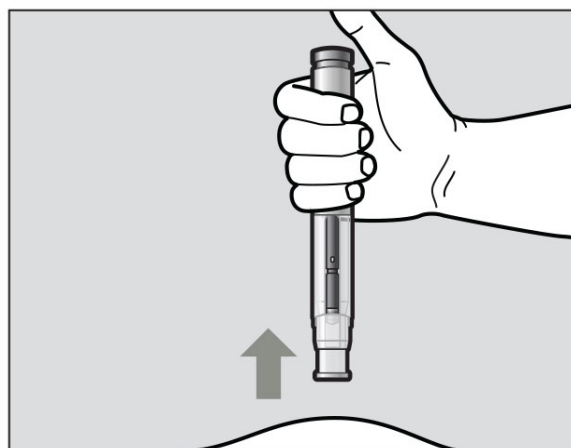
Rysunek J

- Podczas wstrzykiwania leku fioletowy wskaźnik będzie przesuwając się wzdłuż okienka kontrolnego (**Patrz Rysunek K**).
- Należy obserwować fioletowy wskaźnik do chwili, gdy przestanie się poruszać, co oznacza, że cała dawka leku została podana.



Rysunek K

- Wstrzyknięcie może potrwać do **10 sekund**.
- Podczas wstrzykiwania leku pacjent może usłyszeć drugie „kliknięcie”, jednak należy nadal mocno dociskać wstrzykiwacz do skóry aż do chwili, gdy fioletowy wskaźnik zatrzyma się.
- Po tym, jak fioletowy wskaźnik zatrzyma się należy zwolnić zielony przycisk. Unieść wstrzykiwacz do góry pod kątem 90°, co spowoduje wysunięcie igły ze skóry. Następnie osłonka igły uruchomi się i pokryje igłę (**Patrz Rysunek L**).



Rysunek L

- Obejrzeć okienko kontrolne upewniając się, że jest ono wypełnione przez fioletowy wskaźnik (**Patrz Rysunek L**).
- Jeśli fioletowy wskaźnik nie wypełnia okienka kontrolnego, oznacza to, że:
 - Osłonka igły mogła nie pokryć igły. **Nie** należy dotykać osłonki igły na wstrzykiwaczu, ponieważ można ukłuć się igłą. Jeśli igła nie została osłonięta, należy ostrożnie wyrzucić wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady, aby uniknąć urazu spowodowanego przez igłę.
 - Pacjent mógł nie otrzymać pełnej dawki leku RoActemra. **Nie** należy próbować ponownie użyć wstrzykiwacza. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia przy użyciu innego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Należy zwrócić się po pomoc do pracownika służby zdrowia.

Po wstrzyknięciu

- W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się niewielka ilość krwi. Można ucisnąć miejsce wstrzyknięcia wacikiem lub gazikiem.
- **Nie** należy pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- W razie potrzeby można owinąć miejsce wstrzyknięcia niewielkim bandażem.

Krok 4. Usuwanie wstrzykiwacza

- Nie należy ponownie używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lekiem RoActemra.
- Wyrzucić zużyty wstrzykiwacz do pojemnika na ostre odpady (patrz punkt „**Jak wyrzucać zużyte wstrzykiwacze?**”)
- **Nie** nakładać ponownie nakładki na wstrzykiwacz.
- **Jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba, osoba ta również musi zachować ostrożność podczas wyrzucania wstrzykiwacza, aby uniknąć przypadkowego ukłucia się igłą i zakażenia.**

Jak wyrzucać zużyte wstrzykiwacze?

- Bezpośrednio po użyciu zużyty wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z lekiem RoActemra i zieloną nakładkę należy wyrzucić do pojemnika na ostre odpady (**Patrz Rysunek M**).
- **Nie należy wyrzucać wstrzykiwacza i zielonej nakładki do domowych pojemników na odpadki i nie należy poddawać ich recyklingowi.**



Rysunek M

- Zutylizować napełniony pojemnik zgodnie z instrukcjami lekarza lub farmaceuty.
- Odporny na przekłucia pojemnik przechowywać zawsze w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony z lekiem RoActemra i pojemnik na odpady należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Zapisywanie wykonanych zastrzyków

- Należy odnotować datę, godzinę i konkretne miejsce na ciele, w które zostało podane wstrzyknięcie. Pomocne może także być zapisanie ewentualnych pytań lub wątpliwości dotyczących wstrzyknięcia, by pacjent mógł zadać je swojemu lekarzowi.

W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości związanych z autowstrzykiwaczem RoActemra należy skontaktować się z lekarzem zaznajomionym z produktem RoActemra.