

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg тоцилизумаб*.

Всеки флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб (tocilizumab)* в 4 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб (tocilizumab)* в 10 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб (tocilizumab)* в 20 ml (20 mg/ml).

*хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу човешки интерлевкин-6 (IL-6/рецептор), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия на яйчник от китайски хамстер (СНО).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки флакон от 80 mg съдържа 0,10 mmol (2,21 mg) натрий.

Всеки флакон от 200 mg съдържа 0,20 mmol (4,43 mg) натрий.

Всеки флакон от 400 mg съдържа 0,39 mmol (8,85 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

RoActemra, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с MTX
- лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

При тези пациенти RoActemra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че RoActemra намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

RoActemra е показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшествваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди. RoActemra може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечението с MTX не е подходящо) или в комбинация с MTX.

RoActemra в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА, с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с MTX. RoActemra може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължителното лечение с MTX не е подходящо.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА или пЮИА.

На всички пациенти, които се лекуват с RoActemra, трябва да се дава Сигналната карта за пациента.

Пациенти с РА

Дозировка

Препоръчителната дозировка е 8 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж на всеки четири седмици.

При лица с телесно тегло над 100 kg не се препоръчват дози, надхвърлящи 800 mg на инфузия (вж. точка 5.2).

Дози над 1,2 g не са били оценявани в клинични изпитвания (вж. точка 5.1).

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4).

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN)	<p>Промяна на дозата на прилагания едновременно MTX, ако е подходящо</p> <p>При персистиращо увеличение в тази граница да се намали дозата на RoActemra на 4 mg/kg или да се прекъсне RoActemra, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST)</p> <p>Лечението да се поднови с 4 mg/kg или 8 mg/kg според клиничните нужди</p>
> 3 до 5 пъти ULN (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4).	<p>Да се прекъсне приложението на RoActemra до < 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за > 1 до < 3 пъти ULN.</p> <p>При персистиращо увеличение > 3 пъти ULN да се преустанови RoActemra</p>
> 5 пъти ULN	Да се преустанови RoActemra

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с RoActemra, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под $2 \times 10^9/l$.

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа
ANC от 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на RoActemra Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/l$, RoActemra да се поднови при доза от 4 mg/kg и да се повиши до 8 mg/kg според клиничните нужди
ANC < 0,5	Да се преустанови RoActemra

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu l$)	Действие
50 до 100	Да се преустанови лечението с RoActemra Когато броят на тромбоцитите стане $> 100 \times 10^3/\mu l$, RoActemra да се поднови при доза от 4 mg/kg и да се увеличи до 8 mg/kg според клиничните нужди
< 50	Да се преустанови RoActemra

Специални популации

Педиатрични пациенти:

Пациенти със сЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 12 mg/kg веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. При всяко приложение дозата трябва да бъде изчислена на базата на телесното тегло на пациента. Промяна на дозата трябва да се основава на трайна промяна в теглото на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на RoActemra при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Препоръчват се прекъсвания на приложението на тоцилизумаб при следните лабораторни отклонения при пациенти със сЮИА, посочени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на едновременно прилагания MTX и/или на други лекарства, трябва да се промени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като има много съпътстващи патологични състояния, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА, решението за прекратяване на приложението на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до 3 x ULN	Промяна на дозата на едновременно прилагания MTX, ако е подходящо При персистиращи увеличения в тази граница, прекъсване на RoActemra до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5x ULN	Промяна на дозата на едновременно прилагания MTX, ако е подходящо Прекъсване на приложението на RoActemra до < 3x ULN и следване на горните препоръки при >1 до 3x ULN
> 5x ULN	Прекратяване на приложението на RoActemra. Решението за прекратяване на RoActemra при sJIA, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки x 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	Прекъсване на приложението на RoActemra Когато ANC се повиши до > 1 x 10 ⁹ /l, приложението на RoActemra се подновява
ANC < 0,5	Прекратяване на приложението на RoActemra Решението за прекратяване на RoActemra при sJIA поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	<p>Промяна на дозата на едновременно прилагания МТХ, ако е подходящо</p> <p>Прекъсване на приложението на RoActemra</p> <p>Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10³/μl, приложението на RoActemra се подновява</p>
< 50	<p>Прекратяване на приложението на RoActemra.</p> <p>Решението за прекратяване на RoActemra при sJIA поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>

Намаляването на дозата на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти със сЮИА.

Наличните данни показват, че клинично подобрене се наблюдава до 6 седмици от започване на лечението с RoActemra. Продължителната терапия трябва внимателно да се обмисли при пациент, който не покаже подобрене в този период от време.

Пациенти с пЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 10 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. Дозата трябва да се изчислява въз основа на телесното тегло на пациента при всяко приложение. Промяна на дозата трябва да се основава само на персистираща промяна в телесното тегло на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на RoActemra при деца на възраст под 2 години не са установени.

Липсват данни.

Препоръчва се прекъсване на приложението на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА при следните лабораторни отклонения, дадени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на едновременно прилагания МТХ и/или другите лекарства трябва да се промени или приложението да се спре, а приложението на тоцилизумаб да се прекъсне до оценка на клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят на лабораторните стойности при пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до 3 x ULN	<p>Промяна на дозата на едновременно прилагания MTX, ако е подходящо</p> <p>При персистиращо увеличение в тази граница, приложението на RoActemra се прекъсва до нормализиране на ALT/AST.</p>
> 3 x ULN до 5 x ULN	<p>Промяна на дозата на едновременно прилагания MTX, ако е подходящо</p> <p>Прекъсва се приложението на RoActemra до < 3x ULN и се следват горните препоръки за > 1 до 3 x ULN</p>
> 5 x ULN	<p>Прекратява се приложението на RoActemra.</p> <p>Решението за прекратяване на RoActemra при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки x 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	<p>Прекъсва се приложението на RoActemra</p> <p>Когато ANC се повиши до > 1 x 10⁹/l, приложението на RoActemra се подновява</p>
ANC < 0,5	<p>Прекратява се приложението на RoActemra</p> <p>Решението за прекратяване на RoActemra при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.</p>

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на едновременно прилагания МТХ, ако е подходящо Прекъсва се приложението на RoActemra Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 10 ³ /μl, приложението на RoActemra се подновява
< 50	Прекратява се приложението на RoActemra. Решението за прекратяване на приложението на RoActemra при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Намаляването на дозата на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти с пЮИА.

Наличните данни показват, че клинично подобрене се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с RoActemra. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрене за този период от време.

Пациенти в старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. RoActemra не е изследван при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

RoActemra не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

Начин на приложение

След разреждане при пациенти с РА, сЮИА и пЮИА, RoActemra трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Пациенти с РА, сЮИА и пЮИА ≥ 30 kg

RoActemra трябва да се разрежи до краен обем от 100 ml със стерилен апиригенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Пациенти със сЮИА и пЮИА < 30 kg

RoActemra трябва да се разрежи до краен обем от 50 ml със стерилен, непиригенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %), като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително RoActemra (вж. точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с RoActemra при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на RoActemra трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на RoActemra при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи биологично лечение на умерен до тежък РА, сЮИА или пЮИА, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят във връзка с потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациенти (включително по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които не могат добре да опишат симптомите си) и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА и пЮИА, трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

Туберкулоза

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, пациентите с РА, сЮИА и пЮИА трябва да бъдат преглеждани за латентна туберкулозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с RoActemra. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на RoActemra. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТВ интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с RoActemra се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

Вирусно реактивиране

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните изпитвания с тоцилизумаб.

Усложнения на дивертикулит

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са докладвани нечесто при RoActemra при пациенти с РА (вж. точка 4.8). RoActemra трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност във връзка с инфузия на RoActemra (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално фатални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшествващи инфузии дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. Трябва да има готовност за незабавно подходящо лечение в случай на анафилактична реакция по време на лечение с RoActemra. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на RoActemra трябва да се спре незабавно и употребата на RoActemra да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с RoActemra, особено когато се прилага едновременно с МТХ, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишение на чернодробните трансминази

По време на клиничните изпитвания при лечение с RoActemra често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансминази без прогресиране до чернодробно увреждане (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) в комбинация с RoActemra. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително билирубин.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с RoActemra при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 x ULN. При пациенти с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, нивата на ALT и AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръки за изменения, основаващи се на трансминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, потвърдено при многократни тестове, лечението с RoActemra трябва да се прекъсне.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, нивата на ALT и AST трябва да се проследяват по време на втората инфузия и след това, в съответствие с добрата клинична практика, вижте точка 4.2.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ е наблюдавано понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с RoActemra, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с RoActemra при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти, които развиват ANC < $0,5 \times 10^9/\mu l$ или брой на тромбоцитите < $50 \times 10^3/\mu l$, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните изпитвания с RoActemra.

При пациенти с РА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръки за изменение на дозата, основаващи се на ANC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на втората инфузия и след това, в съответствие с добрата клинична практика, вижте точка 4.2.

Липидни показатели

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При пациенти със сЮИА, пЮИА и РА, трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с RoActemra. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични указания за лечение на хиперлипидемия.

Неврологични нарушения

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на RoActemra за централна демиелинизация понастоящем е неизвестен.

Злокачествени заболявания

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

Ваксинации

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с RoActemra, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване, възрастни пациенти с РА лекувани с RoActemra и МТХ са били способни да отговорят ефективно на 23-валентната пневмококовата полизахаридна ваксина и тетаничният анатоксин., което е било сравнено с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено при пациентите със сЮИА и пЮИА, да бъдат направени всички имунизации, в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с RoActemra. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с RoActemra трябва да бъде в съответствие със настоящите указания за имунизация по отношение на имуносупресивните средства.

Сърдечно-съдов риск

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечно-съдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

Комбинация с TNF антагонисти

Няма опит с употребата на RoActemra и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА, сЮИА или пЮИА. Не се препоръчва употребата на RoActemra и други биологични средства.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,17 mmol (или 26,55 mg) натрий при максимална доза от 1 200 mg. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий. Дозите под 1 025 mg от този лекарствен продукт съдържат натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg), т.е. практически не съдържат натрий.

Педиатрична популация

Пациенти със сЮИА

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо разстройство, което може да се развие при пациенти със сЮИА. При клинични изпитвания тоцилизумаб не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното приложение на еднократна доза от 10 mg/kg тоцилизумаб с МТХ 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на МТХ.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на МТХ, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните СYP450 ензими се потиска от цитокините, например от ИЛ-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на СYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като тоцилизумаб.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че ИЛ-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19 и СYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В клинично изпитване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (СYP3A4) са намалени с 57 % до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, лекувани с лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез СYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин, или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид продължителния му елиминационен полуживот ($t_{1/2}$), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима СYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тоцилизумаб при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смъртност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

RoActemra не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата при човека. Екскрецията на тоцилизумаб в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с RoActemra, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с RoActemra за жената.

Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с тоцилизумаб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

RoActemra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8 замайване).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Пациенти с РА

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните НЛР (настъпили при $\geq 5\%$ от пациентите, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с БМАРЛ) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Пациенти с РА

Безопасността на тоцилизумаб е проучена в 4 плацебо-контролирани изпитвания (изпитвания II, III, IV и V), 1 изпитване с контрола MTX (изпитване I) и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Двойно-слепия контролиран период е бил 6 месеца в четири изпитвания (изпитвания I, III, IV и V) и е продължен до 2 години в едно от изпитванията (изпитване II). В двойно-слепите контролирани изпитвания 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с MTX, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX или други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Популацията с продължителна експозиция включва всички пациенти, които са получавали поне една доза тоцилизумаб по време на двойно-слепия контролиран период или при открита фаза на разширение на клиничните изпитвания. От 4 009 пациенти в тази популация 3 577 са лекувани в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 в продължение на най-малко една година, 2 806 са лекувани в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

Изброените в Таблица 1 НЛР са представени според категориите системо-органи класове и честота, определени с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Обобщение на НЛР, възникнали при пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ или други БМАРЛ по време на двойно-слепия контролиран период

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, Разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване	
Изследвания		Повишение на чернодробните трансаминази, увеличение на теглото, Повишение на общия билирубин*	
Съдови нарушения		Хипертония	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на очите		Конюнктивит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиоза
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм

* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

Инфекции

По време на 6-месечните контролирани изпитвания честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата с плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с продължителна експозиция общата честота на инфекции с RoActemra е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е била 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с плацебо плюс БМАРЛ. При изпитването с монотерапия честотата на сериозните инфекции е била 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с МТХ.

При популацията с продължителна експозиция общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и микотични) е била 4,7 събития на 100 пациентогодини експозиция. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват активна туберкулоза, която може да се прояви като интра- или екстрапулмонално заболяване, инвазивни белодробни инфекции, включително кандидоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза и *pneumocystis jirovecii*, пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се случаи на опортюнистични инфекции.

Интерстициална белодробна болест

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с фатален изход.

Перфорация на стомашно-чревния тракт

По време на шестмесечните контролирани клинични изпитвания общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с продължителна експозиция общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

Реакции към инфузията

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания, нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9 % от пациентите в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1 % от пациентите в групата с плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщавани по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщавани до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са ограничили лечението.

Честотата на анафилактичните реакции (възникнали при общо 8 от 4009 пациенти, 0,2 %) е няколко пъти по-висока с дозата от 4 mg/kg, отколкото с дозата от 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4009 пациенти (1,4 %), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични изпитвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за фатална анафилаксия по време на лечение с тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

Имуногенност

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания общо 2 876 пациенти са били изследвани за антитела към тоцилизумаб. От 46 пациенти (1,6 %), които са развили антитела срещу тоцилизумаб, 6 са получили свързана с лекарството значима реакция на свръхчувствителност, която при 5 е довела до окончателно преустановяване на лечението. Тридесет пациенти (1,1 %) са развили неутрализиращи антитела.

Хематологични аномалии:

Неутрофили

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания намаление на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 3,4 % от пациентите с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1 % от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили $ANC < 1 \times 10^9/l$, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под $0,5 \times 10^9/l$ при 0,3 % от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Тромбоцити

По време на 6-месечните контролирани изпитвания намаление на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ е наблюдавано при 1,7 % от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1 % при плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кръвене.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

Повишение на чернодробните трансминази

По време на 6-месечните контролирани изпитвания преходно повишение на $ALT/AST > 3 \times ULN$ е наблюдавано при 2,1 % от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9 % от пациентите на МТХ, и при 6,5 % от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5 % от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на $ALT/AST > 5 \times ULN$ е наблюдавано при 0,7 % от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4 % от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. Тези увеличения не са свързани с клинично значимо повишение на директния билирубин, нито с клинични данни за хепатит или чернодробно увреждане. По време на двойно-слепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2 % при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция моделът и честотата на повишение на ALT/AST запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Липидни показатели

По време на шестмесечните контролирани изпитвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24 % от пациентите, получаващи RoActemra по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, като 15 % са получили продължително увеличение на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция моделът и честотата на повишение на липидните показатели запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Злокачествени заболявания

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

Кожни реакции

Има много редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

Педиатрична популация

Безопасността на тоцилизумаб при педиатричната популация е описана в точките за пЮИА и сЮИА по-долу. По принцип, НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА са подобни на наблюдаваните при пациенти с РА, вижте точка 4.8.

НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА, лекувани с тоцилизумаб, са описани по-долу и са представени в Таблица 2 по системно-органен клас и категория честота, определени с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

Таблица 2: Обобщение на НЛР, наблюдавани при пациенти със сЮИА или пЮИА, които получават тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ.

СОК	Предпочитан термин	Честота		
		Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Много чести	Чести	Нечести
	Инфекции на горните дихателни пътища	пЮИА, сЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Стомашно-чревни нарушения				
	Гадене		пЮИА	
	Диария		пЮИА, сЮИА	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				
	Реакции, свързани с инфузията		пЮИА ¹ , сЮИА ²	
Нарушения на нервната система				
	Главоболие	пЮИА	сЮИА	
Изследвания				
	Повишени чернодробни трансминази		пЮИА	
	Намаляване на броя на неутрофилите	сЮИА	пЮИА	
	Намаляване на броя на тромбоцитите		сЮИА	пЮИА
	Повишен холестерол		сЮИА	пЮИА

1. Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите с пЮИА включват, но не се ограничават до главоболие, гадене и хипотония

2. Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите със сЮИА включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие

Пациенти с пЮИА

Безопасността на тоцилизумаб при пЮИА е изследвана при 188 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Общата експозиция на пациентите е 184,4 пациентогодини. Честотата на НЛР при пациенти с пЮИА може да се види на Таблица 2. НЛР при пациентите с пЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА и сЮИА (вж. точка 4.8). При сравняване с възрастната популация с РА, събития като назофарингит, главоболие, гадене и намален брой неутрофили се съобщават по-често при популацията с пЮИА. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията с пЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

Инфекции

Честотата на инфекциите при цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, е 163,7 на 100 пациентогодини. Най-често наблюдаваните събития са назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища. Честотата на сериозните инфекции е по-голяма при пациентите с тегло <30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (12,2 на 100 пациентогодини), в сравнение с пациентите с тегло ≥30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (4,0 на 100 пациентогодини). Честотата на инфекциите, водещи до прекъсване на приложението също е по-голяма при пациентите с тегло <30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (21,4%), в сравнение с пациентите с тегло ≥30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (7,6%).

Реакции към инфузията

При пациенти с пЮИА, реакциите към инфузията се определят като всички събития, появили се по време на или до 24 часа от инфузията. В цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 11 пациенти (5,9%) са получили реакции към инфузията по време на вливането, а 38 пациенти (20,2%) са имали събитие до 24 часа от инфузията. Най-честите събития, наблюдавани по време на инфузията, са главоболие, гадене и хипотония, а до 24 часа от инфузията са замайване и хипотония. По принцип, нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на или до 24 часа от инфузията, са подобни по характер на наблюдаваните при пациенти с РА и сЮИА, вижте точка 4.8.

Не се съобщава за клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб, които налагат прекъсване на лечението.

Имуногенност

Един пациент в групата с 10 mg/kg <30 kg е развил положителни анти-тоцилизумаб антитела, без да получи реакция на свръхчувствителност и впоследствие е оттеглен от клиничното изпитване.

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, намаляване на броя на неутрофили под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 3,7% от пациентите.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 1% от пациентите са имали намален брой тромбоцити до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, без това да е било свързано със събития на кръвене.

Повишение на чернодробните трансминази

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, повишаване на ALT или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ е наблюдавано съответно при 3,7% и <1% от пациентите.

Липидни показатели

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, повишаване на общия холестерол $>1,5-2 \times \text{ULN}$ е наблюдавано при един пациент (0,5%), а повишаване на LDL $>1,5-2 \times \text{ULN}$ при един пациент (0,5%).

Пациенти със сЮИА

Безопасността на тоцилизумаб при сЮИА е проучена при 112 пациенти на възраст от 2 до 17 години. По време на 12-седмичната, двойно-сляпа контролирана фаза, 75 пациенти са получили лечение с тоцилизумаб (8 mg/kg или 12 mg/kg въз основа на телесното тегло). След 12 седмици или по времето на преминаване към тоцилизумаб поради влошаване на заболяването пациентите са лекувани в продължаващата открита фаза на разширение.

По принцип, НЛР при пациентите със сЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА, вижте точка 4.8. Честотата на НЛР при пациенти със сЮИА може да се види на Таблица 2. При сравняване с възрастната популация с РА, при пациентите със сЮИА се наблюдават по-често събития като назофарингит, намален брой неутрофили, повишаване на чернодробните трансминази и диария. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията със сЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

Инфекции

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на всички инфекции в групата на тоцилизумаб е 344,7 на 100 пациентогодини и 287,0 на 100 пациентогодини в групата на плацебо. През продължаващата открита фаза на разширение (Част II), общата честота на инфекции остава подобна при 306,6 на 100 пациентогодини.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на сериозни инфекции в групата на тоцилизумаб е 11,5 на 100 пациентогодини. След една година при продължаващата открита фаза на разширение, общата честота на сериозни инфекции остава стабилна при 11,3 на 100 пациентогодини. Съобщените сериозни инфекции са подобни на тези, наблюдавани при пациентите с РА, като се добавят варицела и отит на средното ухо.

Реакции към инфузията

Реакциите към инфузията се определят като всички събития, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. По време на 12-седмичната контролирана фаза, 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб са получили събития по време на инфузията. Едно събитие (ангиоедем) е счетено за сериозно и животозастрашаващо и пациентът е преустановил лечението в клиничното изпитване.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, 16% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 5,4% от пациентите в групата на плацебо са получили събитие до 24 часа от инфузията. В групата на тоцилизумаб събитията включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие. Едно от тези събития (уртикария) е счетено за сериозно.

Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, се съобщават при 1 от 112 пациенти (< 1%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираната фаза и до включването в откритото клинично изпитване.

Имуногенност

Всички 112 пациенти са изследвани за анти-тоцилизумаб антитела на изходно ниво. Двама пациенти са развили положителни анти-тоцилизумаб антитела, като един от тези пациенти е имал реакция на свръхчувствителност, довела до оттеглянето му. Честотата на образуване на анти-тоцилизумаб антитела може да се подценява поради повлияването на теста от тоцилизумаб и по-високата лекарствена концентрация, наблюдавана при децата в сравнение с възрастните.

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 7% от пациентите в групата на тоцилизумаб и не е наблюдавано намаляване в групата на плацебо.

През продължаващата открита фаза на разширение, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 15% от групата на тоцилизумаб.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, 3% от пациентите в групата на плацебо и 1% в групата на тоцилизумаб са имали намален брой тромбоцити до $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

През продължаващата открита фаза на разширение, намаляване на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ е наблюдавано при 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб, без свързани с това събития на кръвене.

Повишение на чернодробните трансминази

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, повишаване на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ е наблюдавано съответно при 5% и 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 0% в групата на плацебо.

През продължаващата открита фаза на разширение, повишаване на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ е наблюдавано съответно при 12% и 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб.

Имуноглобулин G

Нивата на IgG намаляват по време на лечението. Намаляване до долната граница на нормата е наблюдавано при 15 пациенти по някое време на клиничното изпитване.

Липидни показатели

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза повишаване на общия холестерол $> 1,5 \times ULN$ до $2 \times ULN$ е наблюдавано при 1,5% от групата на тоцилизумаб и при нито един пациент в групата на плацебо. Повишаване на LDL $> 1,5 \times ULN$ до $2 \times ULN$ е наблюдавано при 1,9% от пациентите в групата на тоцилизумаб и при 0% в групата на плацебо.

През продължаващата открита фаза на продължение, моделът и честотата на повишаване на липидните показатели остават в съответствие с данните от 12-седмичната контролирана фаза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Съществуват ограничени данни за предозиране с RoActemra. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с мултиплен миелом е получил еднократна доза от 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена доза-ограничаваща неутропения.

Педиатрична популация

Не са били наблюдавани случаи на предозиране при педиатричната популация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R-медирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-клетъчно активиране, индукция на секрецията на имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Пациенти с РА

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните изпитвания с тоцилизумаб е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) и серумния амилоид А (SAA). В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности. Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 3 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с ревматоиден артрит се наблюдава подобно изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови изпитвания. Изпитванията I-V са включвали пациенти \geq 18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В изпитване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В изпитвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с МТХ спрямо плацебо и МТХ. В изпитване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте изпитвания е процентът на пациентите, достигнали повлияване по ACR 20 на седмица 24.

Изпитване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с МТХ до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с МТХ поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67 %) от пациентите не са били лекувани преди това с МТХ. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с МТХ (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Изпитване II, което е двугодишно изпитване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52 всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното изпитване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + МТХ, 86 %, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали повлияване по ACR20. На седмица 52 и седмица 104 едновременните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Изпитване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

Изпитване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Изпитване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизирането. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

Клинично повлияване

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-високо повлияване по ACR 20, 50, 70 на 6-ия месец в сравнение с контролите (Таблица 3). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор МТХ.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на продължаващите отворени клинични изпитвания I-V.

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR повлияването, включващо: брой болезнени и подути стави; обща оценка на пациенти и лекари; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс МТХ или други БМАРЛ.

Пациентите в изпитвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скората за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3–2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34 %), в сравнение с 1–12 % от контролните пациенти след 24 седмици. В изпитване II 65 % от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48 % след 52 седмици и 33 % от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на изпитвания II, III и IV делът на пациентите, постигнали отговор по ACR 20, 50 и 70, е значимо по-висок (съответно 59 % спрямо 50 %, 37 % спрямо 27 %, 18 % спрямо 11 %) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ ($p < 0,03$). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 ($DAS28 < 2,6$), е значимо по-висок (съответно 31 % спрямо 16 %) при пациенти, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациенти, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ ($p < 0,0001$).

Таблица 3. Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани изпитвания (% пациенти)

Седм ица	Изпитване I AMBITION		Изпитване II LITHE		Изпитване III OPTION		Изпитване IV TOWARD		Изпитване V RADIATE	
	TCZ 8 mg/ kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + MTX	TCZ 8 mg/kg + БМАР Л	ПБО + БМАР Л	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + 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 - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

** - $p < 0,01$, TCZ спрямо РВО + MTX/БМАРЛ

*** - $p < 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

Голямо клинично повлияване

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс MTX 14 % от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ефекта ACR70 в продължение на 24 седмици или повече).

Рентгенографска промяна

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на скор на Sharp и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 4).

В откритото разширение на изпитване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс MTX, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp-Gepant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX ($p < 0,0001$), в сравнение с болните, рандомизирани да получават плацебо плюс MTX.

Таблица 4. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

	ПБО + МТХ (+ TCZ от седмица 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + МТХ N = 398
Общ скор по Sharp-Genant	1,13	0,29*
Скор за ерозия	0,71	0,17*
Скор за JSN	0,42	0,12**

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

* - $p \leq 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

** - $p < 0,005$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс МТХ, при 85 % от пациентите ($n = 348$) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67 % при пациентите, лекувани с плацебо плюс МТХ ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Това се запазва след 2 години на лечение (83 %; $n = 353$). Деветдесет и три процента (93 %; $n = 271$) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрене във всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрене в скората на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с RoActemra, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване II подобреното на телесната функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52 средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ, в сравнение с -0,39 в групата с плацебо + МТХ. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ (-0,61).

Нива на хемоглобина

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрене на нивата на хемоглобина на седмица 24 в сравнение с БМАРЛ ($p < 0,0001$). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до седмица 24.

Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия

Проучване VI (WA19924), 24-седмично двойно-сляпо проучване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици.

Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 5).

Таблица 5: Резултати за ефикасност при проучване VI (WA19924)

	ADA + Плацебо (i.v.) N = 162	TCZ + Плацебо (s.c.) N = 163	p-стойност ^(a)
Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица			
DAS28 (коригирана средна стойност)	-1,8	-3,3	
Разлика в коригираната средна стойност (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 повлияване, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 повлияване, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 повлияване, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a р стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

^b Използвано е приписване „без отговор“ за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В рамките с тоцилизумаб типовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с познатия профил на безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарствени реакции са с подобна честота и сравнени в Таблица 1. Висока честота на инфекции и инфестации са били докладвани в рамките с тоцилизумаб (48% срещу 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по-висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по СТС. Единадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 или по-висока по СТС. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

Пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ

Проучване VII (WA19926), 2-годишно клинично изпитване с планиран първичен анализ на седмица 52, оценява 1 162 нелекувани с МТХ възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен РА (средна продължителност на заболяването ≤ 6 месеца). Приблизително 20% от пациентите са получавали предшествашо лечение с БМАРЛ, различни от МТХ. Това проучване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици/МТХ като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. като монотерапия и МТХ като монотерапия за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане в продължение на 104 седмици. Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали DAS28 ремисия (DAS28 < 2,6) на седмица 24. Значително по-голям процент от пациентите в групите с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ и монотерапия с тоцилизумаб, са достигнали първичната крайна точка, в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ. Групата с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ показва статистически значими резултати също и по отношение на основните вторични крайни точки. Като числено изражение, значително по-голямо повлияване в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ е наблюдавано в групата с

тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия при всички вторични крайни точки, включително рентгенографските крайни точки. В това проучване са анализирани също ACR/EULAR ремисия (Boolean и Index) като предварително определени експлораторни крайни точки, като по-голямо повлияване е наблюдавано в групите с тоцилизумаб. Резултатите от проучване VII са показани в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност в проучване VII (WA19926) при пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + плацебо N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Плацебо + MTX N=287	
		Първична крайна точка				
DAS28 Ремисия						
	Седмица 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Основни вторични крайни точки				
DAS 28 ремисия						
	Седмица 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
	Седмица 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)
	Седмица 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (коригирана средна промяна от изходното ниво)						
	Седмица 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Рентгенографски крайни точки (средна промяна от изходното ниво)				
	Седмица 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Скор за ерозия	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Липса на рентгенографска прогресия n (%) (промяна от изходното ниво в mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Експлораторни крайни точки				
	Седмица 24: ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	Седмица 52: ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – модифициран Total Sharp Score

JSN – стесняване на ставната цепка

Всички сравнения за ефикасност спрямо плацебо + МТХ. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p-стойност < 0,05 спрямо плацебо + МТХ, но крайната точка е аналитична (не е включена в йерархията на статистическото изследване и следователно не е контролирана за множественост)

Педиатрична популация

Пациенти със сЮИА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на активен сЮИА е оценена в 12-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване с две рамена. Пациентите, включени в клиничното изпитване, са имали обща продължителност на заболяването най-малко 6 месеца и активно заболяване, но без преживяване на остри пристъпи, изискващо прилагане кортикостероиди в дози над 0,5 mg/kg преднизонов еквивалент.

Ефикасността при лечението на синдром на активиране на макрофагите не е изследвана.

Пациентите (лекувани със или без МТХ) са били рандомизирани (тоцилизумаб: плацебо = 2:1) в една от двете лечебни групи - 75 пациенти са получавали тоцилизумаб инфузии през две седмици, 8 mg/kg при пациентите ≥ 30 kg или 12 mg/kg при пациентите < 30 kg, а 37 пациенти са определени да получават плацебо инфузии през две седмици. Намаляване на кортикостероидите е позволено след шестата седмица при пациентите, които са постигнали JIA ACR70 повлияване. След 12 седмици или след прекъсвна поради влошаване на заболяването, пациентите са лекувани в откритата фаза с дози, съответстващи на теглото.

Клинично повлияване

Първичната крайна точка е процентът пациенти с най-малко 30 % подобрене на JIA ACR (JIA ACR 30 повлияване) резултата на седмица 12 и липса на фебрилитет (без отбелязана температура $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ през предшестващите 7 дни). Осемдесет и пет процента (64/75) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб и 24,3% (9/37) от пациентите, лекувани с плацебо, са достигнали тази крайна точка. Разликата в тези проценти е значителна ($p < 0,0001$).

Процентът пациенти, постигнали повлияване JIA ACR 30, 50, 70 и 90, са показани в Таблица 6.

Таблица 7 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 12 (% пациенти)

Степен на повлияване	Тоцилизумаб N = 75	Плацебо N = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, тоцилизумаб срещу плацебо

Системни ефекти

При пациентите, лекувани с тоцилизумаб, 85% от тези, които са имали на изходно ниво фебрилитет, вследствие на сЮИА, са били без висока температура (без отбелязана температура $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ през предшестващите 14 дни) на седмица 12, в сравнение с 21% от пациентите на плацебо ($p < 0,0001$).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 12 седмици на лечение с тоцилизумаб е намаление с 41 точки на скала от 0 – 100, в сравнение с намаление с 1 точка при пациентите на плацебо ($p < 0,0001$).

Намаляване на кортикостероидите

При пациентите, достигнали JIA ACR70 повлияване, е позволено намаляване на дозата на кортикостероидите. При седемнадесет (24%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, срещу 1 (3%) пациент на плацебо е било възможно да се намали дозата на кортикостероида с най-малко 20%, без преживяване на последващ JIA ACR30 пристъп или поява на системни симптоми до седмица 12 ($p = 0,028$). Намаляването на кортикостероидите е продължило като 44 пациенти са спрели пероралните кортикостероиди на седмица 44, поддържайки JIA ACR повлияването.

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

На седмица 12, процентът на пациентите, лекувани с тоцилизумаб, показва минимално клинично значимо подобрение по отношение на Въпросника за оценка на детското здраве – индекс за инвалидизация (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (определен като намаляване на индивидуалния общ резултат с $\geq 0,13$), което е значимо по-високо отколкото при пациентите, лекувани с плацебо, 77% срещу 19% ($p < 0,0001$).

Лабораторни показатели

Петдесет от седемдесет и пет (67%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, са имали изходен хемоглобин $< LLN$. Четиридесет (80%) от тези пациенти са имали повишаване на хемоглобина до нормалните граници на седмица 12, в сравнение с 2 от 29 (7%) от пациентите, лекувани с плацебо с изходен хемоглобин ($p < 0,0001$).

Пациенти с пЮИА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб е оценявана в едно клинично изпитване, състоящо се от три части - WA19977, включващо открито разширение при деца с активен пЮИА. Част I се състои от 16-седмичен въвеждащ период на активно лечение с тоцилизумаб ($n=188$), последван от Част II, 24-седмичен рандомизиран, двойно-сляп, плацебо контролиран период на оттегляне ($n=163$), последван от Част III, 64-седмичен открит период. В част I, подходящите за участие пациенти ≥ 30 kg са получили 4 дози от 8 mg/kg тоцилизумаб i.v. на всеки 4 седмици. Пациентите < 30 kg са рандомизирани 1:1 за получаване на 4 дози от 8 mg/kg или 10 mg/kg тоцилизумаб i.v. на всеки 4 седмици. Пациентите, които са завършили Част I на клиничното изпитване и са постигнали най-малко JIA ACR30 повлияване на седмица 16, в сравнение с изходното ниво, са подходящи за включване в заслепения период на оттегляне (Част II) на изпитването. В Част II пациентите са рандомизирани за получаване на тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I) или плацебо в съотношение 1:1, като са стратифицирани според едновременна употреба на МТХ и едновременна употреба на кортикостероиди. Всеки пациент продължава в Част II на изпитването до седмица 40 или докато пациентът отговаря на критериите за JIA ACR30 активизиране (спрямо седмица 16) и е подходящ за преминаване към лечение с тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I).

Клинично повлияване

Първичната крайна точка е процентът пациенти с JIA ACR30 активизиране на седмица 40 спрямо седмица 16. Четиридесет и осем процента (48,1%, 39/81) от пациентите, лекувани с плацебо, са имали активизиране в сравнение с 25,6% (21/82) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб. Разликата между тези проценти е статистически значима ($p=0,0024$).

При завършване на Част I, стойностите на JIA ACR 30/50/70/90 повлияване са съответно 89,4%, 83,0%, 62,2% и 26,1%.

По време на фазата на оттегляне (Част II), процентът на пациентите, постигнали JIA ACR 30, 50 и 70 повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво, са показани в Таблица 8. При този статистически анализ, пациентите с активизиране на заболяването (и подходящи за преминаване на тоцилизумаб) по време на Част II, или които са оттеглени от изпитването, са класифицирани като неповлияващи се. Допълнителни анализи на JIA ACR повлияването, вземайки предвид наблюдаваните данни на седмица 40 независимо от статуса на активизиране на заболяването, показват, че до седмица 40, 95,1% от пациентите, които са получавали продължителна терапия с тоцилизумаб, са постигнали JIA ACR 30 повлияване или по-високо.

Таблица 8 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво (процент пациенти)

Степен на повлияване	Тоцилизумаб N=82	Плацебо N=81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* $p < 0,01$, тоцилизумаб срещу плацебо

Броят на активните стави е значително намален в сравнение с изходното ниво при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -14,3 спрямо -11,4, $p=0,0435$). Общата оценка на лекаря за активността на заболяването, измерена по 0-100 mm скала, показва по-голямо намаление на активността на заболяването при тоцилизумаб в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -45,2 mm спрямо -35,2 mm, $p=0,0031$).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 40 седмици на лечение с тоцилизумаб е 32,4 mm по 0-100 mm скала, в сравнение с намаление от 22,3 mm при пациентите на плацебо (висока статистическа значимост; $p=0,0076$).

Степента на ACR повлияване е по-ниска при пациенти с предшестващо биологично лечение, както е показано в Таблица 9 по-долу.

Таблица 9. Брой и процент на пациентите с JIA ACR30 активизирани и процент на пациентите с JIA ACR30/50/70/90 повлияване на седмица 40 според предшестваща употреба на биологични лекарства (ITT популация - Част II на клиничното изпитване)

	Плацебо		Всички TCZ	
	Да (N = 23)	Не (N = 58)	Да (N = 27)	Не (N = 55)
Употреба на биологични лекарства				
JIA ACR30 активизирани	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 повлияване	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 повлияване	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 повлияване	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 повлияване	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Пациентите, рандомизирани за лечение с тоцилизумаб, имат по-малко ACR30 активизирани и по-високо общо ACR повлияване в сравнение с пациентите на плацебо, независимо от анамнезата за предишна употреба на биологични лекарства.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с RoAstemra във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит и отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с RoAstemra в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ювенилен идиопатичен артрит. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пациенти с РА

Интравенозно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или със 162 mg тоцилизумаб, приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно \pm SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h μ g/ml, минимална концентрация (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml и максимална концентрация (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и C_{\max} са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за C_{\min} (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на C_{\max} и след 8 и 20 седмици за AUC и C_{\min} съответно. AUC, C_{\min} и C_{\max} на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg прогнозираните средни стойности (\pm SD) в стационарно състояние на AUC, C_{\min} и C_{\max} на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800$ μ g•h/ml; $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, и $226 \pm 50,3$ μ g/ml съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с > 800 mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА централният обем на разпределение е 3,72, периферният обем на разпределение е 3,35, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 7,07.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 9,5 ml/h. Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

$t_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза от 8 mg/kg през 4 седмици ефективният $t_{1/2}$ намалява при намаление на концентрациите в интервал на дозиране от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и C_{\min} , по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. C_{\max} се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и C_{\min} са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

Специални популации

Бъбречно увреждане: Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане.

Лекото бъбречно увреждане (креатининов клирънс въз основа на Cockcroft-Gault < 80 ml/min и ≥ 50 ml/min) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Чернодробно увреждане: Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Възраст, пол и етническа принадлежност: Популационният фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти с РА показва, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Пациенти със сЮИА:

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ от база-данни, събрани от 75 пациенти със сЮИА, лекувани с 8 mg/kg (пациенти с телесно тегло ≥ 30 kg) или 12 mg/kg (пациенти с телесно тегло < 30 kg), прилаган през 2 седмици. Предвижданите средни стойности (\pm SD) на $AUC_{2\text{седмици}}$, C_{max} и C_{min} на тоцилизумаб са съответно $32\,200 \pm 9\,960$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ и $57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Коефициентът на кумулиране за C_{min} (седмица 12 / седмица 2) е $3,2 \pm 1,3$. C_{min} на тоцилизумаб се стабилизира след седмица 12. Средните предвиждани показатели за експозиция на тоцилизумаб са подобни между двете групи телесно тегло.

При пациенти със сЮИА, централният обем на разпределение е 35 ml/kg, а периферният обем на разпределение е 60 ml/kg, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 95 ml/kg. Линейният клирънс, изчислен като показател при популационния фармакокинетичен анализ, е 0,142 ml/hr/kg.

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 23 дни при двете категории телесно тегло (8 mg/kg телесно тегло ≥ 30 kg или 12 mg/kg телесно тегло < 30 kg) на седмица 12.

Пациенти с пЮИА:

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена с помощта на популационен фармакокинетичен анализ на база-данни, съставена от 188 пациенти с пЮИА.

Следните показатели са валидни за доза 8 mg/kg тоцилизумаб (пациенти с телесно тегло ≥ 30 kg), прилагана на всеки 4 седмици. Прогнозираните средни стойности (\pm SD) на $AUC_{4\text{weeks}}$, C_{max} и C_{min} на тоцилизумаб са съответно $29\,500 \pm 8\,660$ $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 182 ± 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и $7,49 \pm 8,20$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Следните показатели са валидни за доза 10 mg/kg тоцилизумаб (пациенти с телесно тегло < 30 kg) прилагана на всеки 4 седмици. Прогнозираните средни стойности (\pm SD) на $AUC_{4\text{weeks}}$, C_{max} и C_{min} на тоцилизумаб са съответно 23200 ± 6100 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 175 ± 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и $2,35 \pm 3,59$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Кумулативните съотношения са 1,05 и 1,16 за $AUC_{4\text{weeks}}$ и 1,43 и 2,22 за C_{min} съответно при дози 10 mg/kg (телесно тегло <30 kg) и 8 mg/kg (телесно тегло ≥ 30 kg). Не се наблюдава кумулиране за C_{max} .

При пациенти с пЮИА централният обем на разпределение е 50 ml/kg, периферният обем на разпределение е 53 ml/kg, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 103 ml/kg. Линейният клирънс, изчислен като показател при популационния фармакокинетичен анализ, е 0,146 ml/hr/kg.

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 16 дни за двете категории телесно тегло (8 mg/kg за телесно тегло ≥ 30 kg или 10 mg/kg за телесно тегло <30 kg) при дозов интервал в стационарно състояние.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават карциногенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на ПЛ-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично изпитване на токсичността при маймуни *суноmolgus* или при мишки с дефицит на ПЛ-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при изследвания на хроничната токсичност при маймуни *суноmolgus* и репродуктивното поведение при мишки с ПЛ-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *суноmolgus* в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x над човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионално-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че ПЛ-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 80
Динатриев фосфат додекахидрат
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 30 месеца

Разреден продукт: След разреждане, приготвеният инфузионен разтвор е физически и химически стабилен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), в продължение на 24 часа при 30°C.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата

са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C–8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Флаконите да се съхраняват в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка, за да се предпази(ят) от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

RoActemra се доставя във флакон (от стъкло тип I) със запушалка (от бутилова гума), съдържащ 4 ml, 10 ml или 20 ml концентрат. Опаковки от 1 и 4 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за разреждане преди приложение

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Пациенти с РА

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Употреба при педиатричната популация

Пациенти със сЮИА и пЮИА ≥ 30 kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (**0,4 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Пациенти със сЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрата, необходим за дозата на пациентите. Необходимото количество RoActemra концентрат (**0,6 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Пациенти с пЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (**0,5 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак.

Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

RoActemra е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.

Дата на последно подновяване: 25 юли 2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб (tocilizumab) в 0,9 ml.

Тоцилизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло срещу човешки имуноглобулин подклас G1 (IgG1), насочено спрямо разтворими и мембранно свързани интерлевкин-6 рецептори.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

RoActemra, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

- лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с MTX.
- лечение на умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

При тези пациенти RoActemra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че RoActemra намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА. На всички пациенти, които се лекуват с RoActemra, трябва да се дава Сигналната карта за пациента. Проверете годността на пациента за подкожно приложение при домашни условия и инструктирайте пациентите да информират медицинския специалист, ако се появят симптоми на алергична реакция, преди прилагането на следващата доза. Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми на сериозни алергични реакции (вж. точка 4.4).

Дозировка

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от RoActemra интравенозна форма на RoActemra форма за подкожно приложение с фиксирана доза. Трябва да се спазва интервал на приложение веднъж седмично.

Пациентите, прехвърлени от интравенозна на лекарствена форма за подкожно приложение, трябва да получат първата си доза подкожно вместо следващата планирана интравенозна доза под наблюдението на квалифициран медицински персонал.

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4).

- Отклонения в чернодробните ензими

Лабораторна стойност	Действие
> 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN)	<p>Промяна на дозата на едновременно прилаганите БМАРЛ, ако е подходящо.</p> <p>При персистиращо увеличение в тази граница, да се намали честотата на приложение на RoActemra на инжектиране през седмица или да се прекъсне RoActemra, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST).</p> <p>Лечението да се поднови с инжектиране всяка седмица или през седмица според клиничните нужди.</p>
> 3 до 5 пъти ULN	<p>Да се прекъсне приложението на RoActemra до < 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за > 1 до < 3 пъти ULN.</p> <p>При персистиращо увеличение > 3 пъти ULN (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4), да се преустанови RoActemra.</p>
> 5 пъти ULN	Да се преустанови RoActemra.

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с RoActemra, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под $2 \times 10^9/l$.

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа.
ANC от 0,5 до 1	<p>Да се преустанови приложението на RoActemra.</p> <p>Когато ANC се увеличи > $1 \times 10^9/l$, да се поднови приложението на RoActemra през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.</p>
ANC < 0,5	Да се преустанови RoActemra.

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Да се преустанови приложението на RoActemra. Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10 ³ /μl, да се поднови приложението на RoActemra през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
< 50	Да се преустанови RoActemra.

Пропуснатата доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на RoActemra в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациентът пропусне подкожна инжекция през седмица на RoActemra в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза веднага, а следващата доза на следващия планиран ден.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст:

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

Бъбречно увреждане:

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане. RoActemra не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане в умерена до тежка степен (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане:

RoActemra не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на RoActemra лекарствена форма за подкожно приложение при деца от раждането до под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

RoActemra е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират RoActemra, ако лекарят прецени, че е подходящо. Общото съдържание (0,9 ml) на предварително напълнената спринцовка трябва да се приложи като подкожна инжекция. Препоръчителните места за инжектиране (корема, бедрото и горната част на ръката) трябва да се сменят и инжекциите не трябва никога да се поставят в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.

Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща.

Подробни указания за приложението на RoActemra в предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента, вижте точка б.б.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително RoActemra (вж. точка 4.8, Нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с RoActemra при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на RoActemra трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на RoActemra при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи биологично лечение за умерен до тежък РА, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят във връзка с потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациентите трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

Туберкулоза

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, пациентите с РА трябва да бъдат прегледани за латентна туберкулозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с RoActemra. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на RoActemra. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТВ интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с RoActemra се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

Вирусно реактивиране

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните изпитвания с тоцилизумаб.

Усложнения на дивертикулит

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са съобщавани нечесто при RoActemra при пациенти с РА (вж. точка 4.8). RoActemra трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, във връзка с RoActemra (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално фатални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предишно лечение с тоцилизумаб, дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на RoActemra трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо лечение и тоцилизумаб трябва да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с RoActemra, особено когато се прилага едновременно с МТХ, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансаминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишение на чернодробните трансаминази

По време на клиничните изпитвания при лечение с RoActemra често е съобщавано за преходно или интермитентно повишение на чернодробните трансаминази в лека до умерена степен без прогресиране до чернодробно увреждане (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) в комбинация с RoActemra. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително за билирубин.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с RoActemra при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 x ULN. При пациенти с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, нивата на ALT и AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръчаните промени, основаващи се на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, лечението с RoActemra трябва да се прекъсне.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ е наблюдавано понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с RoActemra, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с RoActemra при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти, които развиват ANC < $0,5 \times 10^9/\mu l$ или брой на тромбоцитите < $50 \times 10^3/\mu l$, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните изпитвания с RoActemra.

При пациенти с РА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръчаните промени на дозата, основаващи се на ANC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

Липидни показатели

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва

повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При пациенти с РА, трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с RoActemra. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия.

Неврологични нарушения

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на RoActemra за централна демиелинизация засега не е известен.

Злокачествени заболявания

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

Ваксинации

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с RoActemra, тъй като не е установена клиничната безопасност. Препоръчва се при всички пациенти да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с RoActemra. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с RoActemra трябва да бъде в съответствие със настоящите указания за имунизация по отношение на имunosупресивните средства.

Сърдечно-съдов риск

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечно-съдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

Комбинация с TNF антагонисти

Няма опит с употребата на RoActemra и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични средства.

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, търговското име на прилагания продукт трябва да се отбележи ясно (или да се обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното приложение на еднократна доза от 10 mg/kg тоцилизумаб с МТХ 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на МТХ.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на МТХ, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните CYP450 ензими се потиска от цитокините, например от IL-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на CYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като тоцилизумаб.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че IL-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (СУР3А4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, приемащи лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез СУР450 3А4, 1А2, или 2С9 (напр. аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин, или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид дългия му елиминационен полуживот ($t_{1/2}$), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима СУР450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тоцилизумаб при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смърт при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

RoActemra не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата при човека. Екскрецията на тоцилизумаб в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с RoActemra, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с RoActemra за жената.

Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с тоцилизумаб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

RoActemra повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8, замайване).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) (настъпили при $\geq 5\%$ от пациентите, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с БМАРЛ) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Интравенозно приложение

Безопасността на тоцилизумаб е проучена в 4 плацебо-контролирани проучвания (проучвания II, III, IV и V), 1 проучване с контрола МТХ (проучване I) и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Двойно-слепия контролиран период е бил 6 месеца в четири проучвания (проучвания I, III, IV и V) и е продължен до 2 години в едно от проучванията (проучване II). В двойно-слепите контролирани проучвания, 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с МТХ, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ или други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Популацията с продължителна експозиция включва всички пациенти, които са получавали поне една доза тоцилизумаб по време на двойно-слепия контролиран период или при открита фаза на разширение на клиничните изпитвания. От 4 009 пациенти в тази популация, 3 577 са лекувани в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 в продължение на най-малко една година, 2 806 са лекувани в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Изброените в Таблица 1 НЛР са представени по системно-органен клас и категория честота, определена с помощта на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Обобщение на НЛР, възникнали при пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ или други БМАРЛ по време на двойно-слепия контролиран период

Системо-органен клас [A1]	Много чести	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм
Нарушения на очите		Конюнктивит	
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, Разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствителност, реакция на мястото на инжектиране	
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, повишаване на теглото, повишен общ билирубин*	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия
Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария	
Съдови нарушения		Хипертония	

* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

По време на 6-месечните контролирани изпитвания, честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини, в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с продължителна експозиция, общата честота на инфекции с RoActemra е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания, честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При изпитването с монотерапия, честотата на сериозните инфекции е 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на МТХ.

При популацията с продължителна експозиция, общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и микотични) е 4,7 събития на 100 пациентогодини експозиция. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват активна туберкулоза, която може да се прояви като интра- или екстрапулмонално заболяване, инвазивни белодробни инфекции, включително кандидоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза и *pneumocystis jirovecii*, пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се случаи на опортюнистични инфекции.

Интерстициална белодробна болест

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с фатален изход.

Перфорация на стомашно-чревния тракт

По време на шестмесечните контролирани клинични изпитвания, общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с продължителна експозиция, общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

Реакции към инфузията

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания, нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9% от пациентите в групата на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1% от пациентите в групата на плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщени по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщени до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са попречили на лечението.

Честотата на анафилактични реакции (възникнали при общо 8 от 4009 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока при дозата от 4 mg/kg, отколкото при дозата от 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4009 пациенти (1,4%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични изпитвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за фатална анафилаксия по време на лечение с тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

Имуногенност

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания общо 2 876 пациенти са били изследвани за антитела към тоцилизумаб. От 46 пациенти (1,6%), които са развили антитела срещу тоцилизумаб, 6 са получили свързана с лекарството значима реакция на свръхчувствителност, която при 5 е довела до окончателно преустановяване на лечението. Тридесет пациенти (1,1%) са развили неутрализиращи антитела.

Хематологични аномалии:

Неутрофили

По време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания, намаление на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 3,4% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили ANC < $1 \times 10^9/l$, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под $0,5 \times 10^9/l$ при 0,3% от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Тромбоцити

По време на 6-месечните контролирани изпитвания, намаление на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ е наблюдавано при 1,7% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1% на плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кървене.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

Повишение на чернодробните трансаминази

По време на 6-месечните контролирани изпитвания, преходно повишение на ALT/AST > 3 x ULN е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на МТХ, и при 6,5% от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST > 5 x ULN е наблюдавано при 0,7% от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4% от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. Тези увеличения не са свързани с клинично значимо повишение на директния билирубин, нито с клинични данни за хепатит или чернодробно увреждане. По време на двойно-слепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2% при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция, моделът и честотата на повишение на ALT/AST остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Липидни показатели

По време на шестмесечните контролирани изпитвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL

холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24% от пациентите, получаващи RoActemra по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол $\geq 6,2$ mmol/l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до $\geq 4,1$ mmol/l. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойно-слепия контролиран период и при продължителна експозиция, моделът и честотата на повишение на липидните показатели остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Злокачествени заболявания

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

Кожни реакции

Има много редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

Подкожно приложение

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА включва едно двойно-сляпо, контролирано, многоцентрово клинично изпитване SC-I. SC-I е изпитване за не по-малка ефикасност, което сравнява ефикасността и безопасността на тоцилизумаб 162 mg, прилаган всяка седмица, спрямо 8 mg/kg интравенозно при 1 262 пациенти с РА. Всички пациенти са получавали основно лечение с небиологични БМАРЛ. Безопасността и имуногенността, наблюдавани при тоцилизумаб, прилаган подкожно, са в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозно прилагания тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани реакции (вж. Таблица 1). В групите на подкожно приложение е наблюдавана по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране, в сравнение с подкожните инжекции на плацебо в групите на интравенозно приложение.

Реакции на мястото на инжектиране

По време на 6-месечния контролиран период в SC-I, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е съответно 10,1% (64/631) и 2,4% (15/631) при подкожно прилаганите седмични инжекции с тоцилизумаб и подкожно прилаганото плацебо (група на интравенозно приложение). Тези реакции на мястото на инжектиране (включително еритема, пруритус, болка и хематом) са били леки до умерени по тежест. Повечето от тях са отзвучали без лечение и нито една не е наложила спиране на лекарството.

Имуногенност

При SC-I, общо 625 пациенти, лекувани с тоцилизумаб 162 mg седмично, са били изследвани за антитела към тоцилизумаб по време на 6-месечния контролиран период. Петима пациенти (0,8%) са развили положителни антитела към тоцилизумаб; от тях всички са развили неутрализиращи антитела към тоцилизумаб.

При SC-II общо 434 пациенти, лекувани с тоцилизумаб 162 mg през седмица, са били изследвани за антитела към тоцилизумаб по време на 6-месечния контролен период. Седем пациенти (1,6%) са развили антитела срещу тоцилизумаб, от които 6 (1,4%) са развили неутрализиращи антитела към тоцилизумаб. Четирима пациенти са били позитивни за IgE изотип (0,9%).

Не е наблюдавана връзка между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Хематологични аномалии:

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ се наблюдава при 2,9% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Няма ясна връзка между намаляването на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ и появата на сериозни инфекции.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, нито един от пациентите на подкожно прилагана седмична доза, не е имал намаляване на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Повишаване на чернодробните трансаминази

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, повишаване на ALT или AST $\geq 3 \times ULN$ се наблюдава съответно при 6,5% и 1,4% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Липидни показатели

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, 19% от пациентите са имали постоянно повишаване на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9% са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) при подкожно прилаганата седмична доза.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съществуват ограничени данни за предозиране с RoActemra. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с множествен миелом е получил еднократна доза от 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена доза-ограничаваща неутропения.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R-медиацията на сигнала. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-клетъчно активиране, индукция на секрецията на

имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните изпитвания с тоцилизумаб е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR) и серумния амилоид А (SAA). В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности. Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg интравенозно и 81 до 162 mg подкожно, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 2 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с ревматоиден артрит се наблюдава сравнимо (към здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Интравенозно приложение

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойно-слепи, многоцентрови изпитвания. Изпитванията I-V са включвали пациенти \geq 18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В изпитване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В изпитвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с МТХ спрямо плацебо и МТХ. В изпитване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте изпитвания е процентът на пациентите, достигнали ACR 20 отговор на седмица 24.

Изпитване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с МТХ до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с МТХ поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67%) от пациентите не са били лекувани преди това с МТХ. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с МТХ (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Изпитване II, което е двугодишно изпитване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52, всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното изпитване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + МТХ, 86%, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали ACR20 отговор. На седмица 52 и седмица 104 съвместните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Изпитване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

Изпитване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Изпитване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизацията. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен МТХ (10 mg до 25 mg седмично).

Клинично повлияване

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-висок ACR 20, 50, 70 отговор на 6-ия месец, в сравнение с контролите (Таблица 3). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор МТХ.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на продължаващите отворени клинични изпитвания I-V.

Във всички изпитвания, при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR отговора, включващо: брой на болезнени и подути стави; обща оценка на пациентите и лекаря; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс МТХ или други БМАРЛ.

Пациентите в изпитвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скората за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3-2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34 %), в сравнение с 1–12% от контролните пациенти след 24 седмици. В изпитване II 65% от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48% след 52 седмици и 33% от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на изпитвания II, III и IV, процентът на пациентите, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговор, е значимо по-висок (съответно 59% спрямо 50%, 37% спрямо 27%, 18% спрямо 11%) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ ($p < 0,03$). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6), е значимо по-висок (съответно 31% спрямо 16%) при пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ ($p < 0,0001$).

Таблица 2. ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани изпитвания (% пациенти)

Седмица	Изпитване I AMBITION		Изпитване II LITHE		Изпитване III OPTION		Изпитване IV TOWARD		Изпитване V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + MTX	TCZ 8 mg/kg + БМАРЛ	ПБО + БМАРЛ	TCZ 8 mg/kg + MTX	ПБО + 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 - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращо антиревматично лекарство

** - $p < 0,01$, TCZ спрямо РВО + MTX/БМАРЛ

*** - $p < 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

Голямо клинично повлияване

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 14% от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ACR70 отговор в продължение на 24 седмици или повече).

Рентгенографски отговор

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на модифицирания скор на Sharp и неговите компоненти, на скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 3).

В откритото разширение на изпитване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс MTX, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp-Gepant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX ($p < 0,0001$), в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо плюс MTX.

Таблица 3. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

	ПБО + МТХ (+ TCZ от седмица 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + МТХ N = 398
Общ скор по Sharp-Genant	1,13	0,29*
Скор за ерозия	0,71	0,17*
Скор за JSN	0,42	0,12**

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

* - $p \leq 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

** - $p < 0,005$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс МТХ, при 85% от пациентите (n = 348) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67% при пациентите, лекувани с плацебо плюс МТХ (n = 290) ($p \leq 0,001$). Това се запазва след 2 години на лечение (83%; n = 353). Деветдесет и три процента (93%; n = 271) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрене на всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Кратък формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрене в скората на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с RoActemra, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване II, подобрието на физическата функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52, средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ, в сравнение с -0,39 в групата с плацебо + МТХ. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ (- 0,61).

Нива на хемоглобина

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрене на нивата на хемоглобина на седмица 24, в сравнение с БМАРЛ ($p < 0,0001$). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до седмица 24.

Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия

Изпитване VI (WA19924), 24-седмично двойно-сляпо изпитване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици.

Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 4).

Таблица 4: Резултати за ефикасност при изпитване VI (WA19924)

	ADA + Плацебо (i.v.) N = 162	TCZ + Плацебо (s.c.) N = 163	р-стойност (^a)
Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица			
DAS28 (коригирана средна стойност)	-1,8	-3,3	
Разлика в коригираната средна стойност (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица (^b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 отговор, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 отговор, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 отговор, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a р стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

^b Използвано е приписване „без отговор“ за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В групата на тоцилизумаб, видовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и нежеланите лекарствени реакции са съобщени с подобна честота в сравнение с Таблица 1. По-висока честота на инфекции и инфестации е съобщена в групата на тоцилизумаб (48% срещу 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по-висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по СТС. Единадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 по СТС или по-висока. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

Подкожно приложение

Клинична ефикасност

Ефикасността на подкожно прилаган тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА и рентгенографския отговор, е оценена в две рандомизирани, двойно-слепи, контролирани, многоцентрови клинични изпитвания. За изпитване I (SC-I), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 4 болезнени и 4 подути стави на изходно ниво. Всички пациенти са получавали основно лечение с небиологични БМАРЛ. За изпитване II (SC-II), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво.

Преминаването от интравенозно приложение от 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение от 162 mg веднъж на всяка седмица, ще промени експозицията върху пациента.

Това зависи от теглото на пациента (увеличава се при пациенти с по-ниско тегло и се намалява при пациенти с по-високо тегло), но клиничния изход е подобен на този при интравенозно приложение.

Клинично повлияване

Изпитване SC-I оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. В SC-I, 1 262 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или тоцилизумаб интравенозно 8 mg/kg през четири седмици в комбинация с небиологични БМАРЛ. Първичната крайна точка в изпитването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от изпитване SC-I са показани в Таблица 5.

Таблица 5. ACR отговор при изпитване SC-I (% пациенти) на 24-та седмица

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg всяка седмица + БМАРЛ N=558	TCZ IV 8 mg/kg + БМАРЛ N=537
ACR20 Седмица 24	69,4%	73,4%
Средна разлика (95% CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 Седмица 24	47,0%	48,6%
Средна разлика (95% CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 Седмица 24	24,0%	27,9%
Средна разлика (95% CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = тоцилизумаб

a = Популация по протокол

Пациентите в изпитване SC-I са имали средни изходни стойности на скората за активност на заболяването (DAS28) от 6,6 и 6,7, съответно за групите на подкожно и интравенозно приложение. На 24-та седмица е наблюдавано значително понижение на DAS28 от изходното ниво (средно подобрение) от 3,5 в двете групи на лечение и подобен процент пациенти са постигнали клинична ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6) в групите на подкожно (38,4%) и интравенозно (36,9%) приложение.

Рентгенографски отговор

Рентгенографският отговор при подкожно прилаган тоцилизумаб е оценен в двойно-сляпо, контролирано, многоцентрово изпитване при пациенти с активен РА (SC-II). Изпитване SC-II оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. Пациентите са били на възраст >18 години с активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво. В SC-II, 656 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или плацебо в комбинация с небиологични БМАРЛ.

В изпитване SC-II, инхибирането на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенологично и изразено като промяна от изходното ниво на модифицирания по van der Heijde среден общ скор по Sharp (mTSS). На 24-та седмица е показано инхибиране на структурното увреждане със значително по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получавали тоцилизумаб подкожно, в сравнение с плацебо (среден mTSS 0,62 спрямо 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при пациенти, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR20 от 60,9%, ACR50 от 38,9% и ACR70 от 19,7% за пациенти лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение всяка седмица срещу пациенти с плацебо ACR20 от 31,5%, ACR50 от 12,3% и ACR70 от 5,0%. Пациентите са имали DAS28 като основно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. Било е наблюдавано в седмица 24, значимо намаление в DAS28 от основното от 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, а за DAS28 < 2,6, 32,0% е било наблюдавано за подкожно приложение и 4,0% за рамото на плацебо.

Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

В изпитване SC-I, средното намаление в HAQ-DI от изходното ниво до 24-та седмица е 0,6 в групите на подкожно и интравенозно приложение. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо подобрение в HAQ-DI на 24-та седмица (промяна от изходното ниво $\geq 0,3$ единици) също е сравним при групите на подкожно (65,2%) спрямо интравенозно (67,4%) приложение, със средна разлика в процентите -2,3% (95% CI -8,1, 3,4). За SF-36, средната промяна от изходното ниво на 24-та седмица в скората на психичния компонент е 6,22 за групата на подкожно приложение и 6,54 за групата на интравенозно приложение, и за скората на физическия компонент също е сходен с 9,49 за групата на подкожно приложение и 9,65 за групата на интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, незначително намаление на HAQ-DI от основното на седмица 24 е било значително по-голямо за пациенти лекувани с подкожно приложение на тоцилизумаб на всяка следваща седмица (0,4) срещу плацебо (0,3). Съотношението на пациенти получаващи клинично значимо подобрение в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо основното от $\geq 0,3$ единици) е било по-високо за подкожно приложение на тоцилизумаб всяка седмица (58%) срещу плацебо (46,8%). SF-36 (означаващо промяна в психическите и физическите показатели) са били значително по-големи за групата на подкожно приложение на тоцилизумаб (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с RoActemra в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на хроничен идиопатичен артрит (включително ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилартрит, псориаатичен артрит и ювенилен идиопатичен артрит). Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или със 162 mg тоцилизумаб, приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно \pm SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h μ g/ml, минимална концентрация (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml и максимална концентрация (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и C_{\max} са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за C_{\min} (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на C_{\max} и след 8 и 20 седмици за AUC и C_{\min} съответно. AUC, C_{\min} и C_{\max} на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg, прогнозираните средни стойности (\pm SD) в стационарно състояние на AUC, C_{\min} и C_{\max} на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800$ μ g•h/ml; $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, и $226 \pm 50,3$ μ g/ml съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при

пациенти, лекувани с > 800 mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА централният обем на разпределение е 3,72, периферният обем на разпределение е 3,35, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 9,5 ml/h. Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

$T_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза от 8 mg/kg през 4 седмици, ефективният $t_{1/2}$ намалява при намаление на концентрациите в дозовия интервал от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и C_{min} , по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. C_{max} се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозираните AUC и C_{min} са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани със 162 mg подкожно всяка седмица, 162 mg подкожно през седмица и 4 или 8 mg/kg интравенозно през 4 седмици за 24 седмици.

Фармакокинетичните параметри на тоцилизумаб не се променят с времето. За дозата от 162 mg всяка седмица, прогнозираните средни стойности (\pm SD) в стационарно състояние на AUC1 седмица, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно 7970 ± 3432 mcg•h/ml, $43,0 \pm 19,8$ mcg/ml, и $49,8 \pm 21,0$ mcg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, C_{min} и C_{max} са съответно 6,32, 6,30 и 5,27. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC, C_{min} и C_{max} .

За дозата от 162 mg през седмица, прогнозираните средни стойности (\pm SD) в стационарно състояние на AUC2 седмица, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно 3430 ± 2660 mcg•h/ml, $5,7 \pm 6,8$ mcg/ml, и $13,2 \pm 8,8$ mcg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, C_{min} и C_{max} са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и C_{min} , и след 10 седмици за C_{max} .

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с РА, времето до достигане на максимална плазмена концентрация на тоцилизумаб t_{max} е около 2,8 дни. Бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение е 79%.

Елиминиране

При подкожно приложение, зависимият от концентрацията привиден $t_{1/2}$ е до 12 дни за 162 mg всяка седмица и 5 дни за 162 mg през седмица при пациенти с РА в стационарно състояние.

Специални популации

Бъбречно увреждане: Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния

фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане. Лекото бъбречно увреждане (креатининов клирънс въз основа на Cockcroft-Gault < 80 ml/min и \geq 50 ml/min) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Чернодробно увреждане: Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Възраст, пол и етническа принадлежност: Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА показва, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават карциногенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на IL-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично проучване за токсичност при маймуни *cynomolgus* или при мишки с дефицит на IL-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при проучване за хронична токсичност при маймуни *cynomolgus* и не се засяга репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *cynomolgus* в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионална-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че IL-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

Неклиничният профил на безопасност на тоцилизумаб при маймуни *cynomolgus* не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидин монохидрохлорид монохидрат
L-аргинин
L-аргинин хидрохлорид
L-метионин
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

След като се извади от хладилника, RoActemra трябва да се приложи в рамките на 8 часа и не трябва да се съхранява над 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с вмъкната игла. Спринцовката е затворена с твърд предпазител на иглата (уплътнение от еластомер с полипропиленова обвивка) и бутало (бутилова гума с покритие от флуоросмола).

Опаковка от 4 предварително напълнени спринцовки и мултидозови опаковки от 12 (3 опаковки x 4) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

RoActemra се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, поставена в устройство за обезопасяване на иглата. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (18°C до 28°C), като се изчака 25 до 30 минути, преди да се инжектира RoActemra. Спринцовката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва до 5 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Подробни указания за приложението на RoActemra в предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara Kogyodanchi
Utsunomiya City
Tochigi, 321-3231
Япония

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
САЩ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

• **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

При пускането на пазара, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави пакет от обучителни материали за терапевтичните индикации РА, сЮИА и пЮИА на всички лекари, които се очаква да предписват/прилагат RoActemra, съдържащ следното:

- Информационен пакет за лекаря
- Информационен пакет за медицинската сестра
- Информационен пакет за пациента

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация с националните компетентни органи преди разпространението на обучителния материал.

Информационният пакет за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

- Кратка характеристика на продукта
- Изчисляване на дозата (пациенти с РА, сЮИА и пЮИА), приготвяне на инфузията и скорост на инфузията
- Риск от сериозни инфекции
 - Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с активна или подозирана инфекция
 - Продуктът може да намали признаците и симптомите на остра инфекция, като по този начин се забави диагностицирането
- Сериозни реакции на мястото на инжектиране/инфузия и тяхното лечение
- Сериозни реакции на свръхчувствителност и тяхното лечение
- Риск от перфорации на стомашно-чревния тракт, особено при пациенти с анамнеза за дивертикулит или чревни язви
- Съобщаване на сериозните нежелани лекарствени реакции
- Информационни пакети за пациента (които ще се дават на пациентите от медицинските специалисти)
- Диагностициране на синдром на активиране на макрофагите при пациенти със сЮИА
- Препоръки за прекъсвания на приложението при пациенти със сЮИА и пЮИА.

Информационният пакет за медицинската сестра трябва да съдържа следните основни елементи:

- Предотвратяване на медицински грешки и реакции при инжектиране/инфузия
 - Приготвяне на инжекцията/инфузията
 - Скорост на инфузията
- Наблюдение на пациента за реакции към инжекцията/инфузията
- Съобщаване на сериозните нежелани реакции

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Листовка за пациента (с указания за употреба при подкожно приложение)
- Сигнална карта на пациента

- отнасящи се до риска от възникване на инфекции, които могат да станат сериозни, ако не се лекуват, както и предшествващи инфекции, които могат да се появят отново.
- отнасящи се до риска от възникване на дивертикулит като усложнение при пациенти, на които се прилага RoActemra, който може да бъде сериозен, ако не се лекува.
- отнасящи се до риска от възникване на алергични реакции.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 80, захароза, динатриев фосфат додекахидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
80 mg/4 ml
1 флакон от 4 ml
4 флакона от 4 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разреждане
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 80, захароза, динатриев фосфат додекахидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
200 mg/10 ml
1 флакон от 10 ml
4 флакона от 10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разреждане
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Полисорбат 80, захароза, динатриев фосфат додекахидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
400 mg/20 ml
1 флакон от 20 ml
4 флакона от 20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозна инфузия след разреждане
Разреденият продукт трябва да се използва незабавно
Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин, L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, Полисорбат 80, Вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Оставете писалката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути преди употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След като се извади от хладилника, RoActemra трябва да се приложи в рамките на 8 часа и не трябва да се съхранява над 30°C

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C)

Да не се замразява

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (С BLUE BOX) – Групова опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин, L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки
162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути преди употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След като се извади от хладилника, RoActemra трябва да се приложи в рамките на 8 часа и не трябва да се съхранява над 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА
(БЕЗ BLUE BOX) –Групова опаковка**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин, L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
4 предварително напълнени спринцовки. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.
162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути преди употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След като се извади от хладилника, RoAcemra трябва да се приложи в рамките на 8 часа и не трябва да се съхранява над 30°C.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roacemra 162 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

<Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор>

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат
Тоцилизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

i.v. инфузия

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/4 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат
Тоцилизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

i.v. инфузия

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg/10 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат
Тоцилизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

i.v. инфузия

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

400 mg/20 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

RoActemra 162 mg инжекция
Тоцилизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

162 mg/0,9 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор Тоцилизумаб (Tocilizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с RoActemra.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен RoActemra
3. Как се прилага RoActemra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RoActemra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва

RoActemra съдържа активното вещество тоцилизумаб – белтък, произведен от специфични имунни клетки (моноклонално антитяло), което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. RoActemra помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите Ви и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че RoActemra забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

- **RoActemra се използва за лечение на възрастни** с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА), автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са подействали достатъчно добре. RoActemra обикновено се прилага в комбинация с метотрексат, но може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.
- RoActemra може също да се използва за лечение на възрастни, които не са имали предшествашо лечение с метотрексат, ако те имат тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит.

- **RoActemra се използва също за лечение на деца със сЮИА.** RoActemra се използва при деца на възраст 2 години и по-големи, които имат **активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и подуване на една или повече стави, както и повишена температура и обрив. RoActemra се използва за подобряване на симптомите на сЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
- **RoActemra се използва за лечение на деца с пЮИА.** RoActemra се използва при деца на възраст 2 години и по-големи с активен **полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)**, възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване на една или повече стави. RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи RoActemra

Не трябва да Ви се прилага RoActemra

- ако сте **алергични** към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в Точка 6).
- ако имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря или медицинската сестра, които Ви прилагат инфузията.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи RoActemra

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните или кожен обрив по време на или след инфузията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** RoActemra може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с RoActemra. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, апатия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, **незабавно кажете на Вашия лекар.**
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи RoActemra, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с RoActemra. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате RoActemra.

- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате RoActemra.
- Ако имате **проблеми с функционирането на бъбреците** в умерена до тежка степен, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
- **ако имате постоянно главоболие.**

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да Ви се приложи RoActemra и по време на Вашето лечение, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

Деца и юноши

RoActemra не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 2 години.

Уведомете Вашия лекар, ако детето има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано увеличаване на броя на специфични кръвни клетки). Вашият лекар ще реши дали въпреки това може да му се приложи RoActemra.

Други лекарства и RoActemra

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства (или Вашето дете приема, ако е пациент), или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта. RoActemra може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- аторвастатин, използван за понижаване **нивата на холестерола**
- калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на **повишено кръвно налягане**
- теофилин, използван за лечение на **астма**
- варфарин или фенпрокумон, използван за **разреждане на кръвта**
- фенитоин, използван за лечение на **гърчове**
- циклоспорин, използван за **потискане на имунната Ви система** по време на органа трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за **облекчаване на тревожност**.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮОИА или пЮОИА.

Бременност, кърмене и фертилитет

RoActemra не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Ако трябва да Ви се приложи RoActemra, спрете кърменето и се консултирайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали RoActemra преминава в кърмата.

Наличните до момента данни не показват никакъв ефект върху фертилитета от това лечение.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да предизвика замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

RoActemra съдържа натрий

Това лекарство съдържа 26,55 mg натрий на максимална доза от 1 200 mg. Имайте предвид това, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий. Дози под 1 025 mg от това лекарство обаче съдържат натрий по-малко от 23 mg натрий, т.е. практически не съдържат натрий.

3. Как се прилага RoActemra

Това лекарство се отпуска по ограничено лекарско предписание от Вашия лекар.

RoActemra ще **Ви се прилага чрез вливане във вена, от лекар или медицинска сестра**. Те ще разреждат разтвора, ще нагласят интравенозната инфузия и ще Ви наблюдават по време на и след лечението.

Възрастни пациенти с РА

Обичайната доза RoActemra е 8 mg на kg телесно тегло. В зависимост от това как реагирате на лечението, Вашият лекар може да намали дозата Ви на 4 mg/kg, а след това пак да я повиши до 8 mg/kg, ако е необходимо.

На възрастни RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

Деца със сЮИА (на възраст 2 години и по-големи)

Обичайната доза на RoActemra зависи от Вашето тегло.

- Ако тежите по-малко от 30 kg, дозата е **12 mg за всеки килограм телесно тегло**
- Ако тежите 30 kg или повече, дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца със сЮИА RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 2 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

Деца с пЮИА (на възраст 2 години и по-големи)

Обичайната доза на RoActemra зависи от Вашето тегло.

- ако тежите по-малко от 30 kg: дозата е **10 mg за всеки килограм телесно тегло**.
- ако тежите 30 kg или повече: дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца с пЮИА, RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза RoActemra

Тъй като RoActemra се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви се приложи твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали доза от RoActemra

Тъй като RoActemra се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да пропуснете доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте спрели употребата на RoActemra

Не трябва да спирате употребата на RoActemra без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, RoActemra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза RoActemra.

Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.

Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители

Признаци на сериозни инфекции:

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха

Ако забележите някои от тях, уведомете **незабавно** Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции:

Те може да засегнат повече от 1 на всеки 10 потребители

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на холестерол в кръвта.

Чести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замайване, високо кръвно налягане
- разязвявания в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта.

Нечести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на всеки 100 потребители

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути (възпалени) участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците

- понижена функция на щитовидната жлеза.

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 потребители

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Деца със сЮИА

По принцип, нежеланите реакции при пациенти със сЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: възпаление на носа и гърлото, диария, нисък брой бели кръвни клетки и повишени чернодробни ензими.

Деца с пЮИА

По принцип, нежеланите реакции при пациенти с пЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: главоболие, повдигане (гадене) и нисък брой бели кръвни клетки.

5. Как да съхранявате RoActemra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RoActemra

- Активното вещество е тоцилизумаб.
Всеки флакон от 4 ml съдържа 80 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).
Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).
Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).
- Другите съставки са захароза, полисорбат 80, динатриев фосфат додекахидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката

RoActemra е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност.

RoActemra се доставя във флакони, съдържащи 4 ml, 10 ml и 20 ml концентрат за инфузионен разтвор. Опаковки от 1 и 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark

Roche 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 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

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

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd

Tel: +44 (0) 208 987 5600

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за разреждане преди приложение

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Възрастни пациенти с РА

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Употреба при педиатричната популация

пациенти със сЮИА и пЮИА ≥ 30 kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

пациенти със сЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,6 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

пациенти с пЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,5 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

RoActemra е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: Информация за потребителя

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Тоцилизумаб (Tocilizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с RoActemra.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате RoActemra
3. Как да използвате RoActemra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RoActemra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва

RoActemra съдържа активното вещество тоцилизумаб – моноклонално антитяло, което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм.

- **RoActemra се използва за лечение на възрастни** с активен ревматоиден артрит (РА) в умерена до тежка степен, автоимунно заболяване, ако предишните лечения не са подействали достатъчно добре.
- **RoActemra може също да се използва за лечение на възрастни**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат, ако те имат тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит.

RoActemra помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че RoActemra забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

RoActemra обикновено се прилага в комбинация с метотрексат. RoActemra обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате RoActemra

Не използвайте RoActemra

- ако сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте RoActemra.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате RoActemra

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на RoActemra, не прилагайте следващата доза, преди да сте информирали Вашия лекар И той Ви е казал да приложите следващата доза.
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** RoActemra може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с RoActemra. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпадналост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи RoActemra, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с RoActemra. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате RoActemra.
- Ако имате умерени до тежки **проблеми с бъбречната функция**, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.

- Ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да получите RoActemra, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

Деца и юноши

RoActemra за подкожно приложение не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години.

Други лекарства и RoActemra

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. RoActemra може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- аторвастатин, използван за понижаване нивата на холестерола
- калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на повишено кръвно налягане
- теофилин, използван за лечение на астма
- варфарин или фенпрокумон, използван за разреждане на кръвта
- фенитоин, използван за лечение на гърчове
- циклоспорин, използван за потискане на имунната Ви система по време на органна трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични лекарства за лечение на РА.

Бременност и кърмене

RoActemra не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Ако трябва да Ви се приложи RoActemra, спрете кърменето и се консултирайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали RoActemra преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да предизвика замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

3. Как се прилага RoActemra

Лечението трябва да започне от медицински специалисти, които имат опит в диагнозата и лечението на РА.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Препоръчителната доза е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж седмично.

RoActemra се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с RoActemra. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с RoActemra. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате RoActemra сами.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно самостоятелното поставяне на инжекцията. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза RoActemra

Тъй като RoActemra се прилага в една предварително напълнена спринцовка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да използвате RoActemra

Важно е да използвате RoActemra точно както е предписано от Вашия лекар. Следете за следващата си доза. Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата на следващия планиран ден. Ако сте пропуснали дозата си през седмица в рамките на 7 дни, инжектирайте дозата веднага щом се сетите и приложете следващата си доза в обичайното планирано време. Ако сте пропуснали седмичната си доза или дозата си през седмица повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да си инжектирате RoActemra, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели употребата на RoActemra

Не трябва да спирате употребата на RoActemra без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, RoActemra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат 3 месеца или повече след последната Ви доза RoActemra.

Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.

Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители

Алергични реакции по време или след инжектиране:

- задруднение при дишане, стягане в областта на гърдния кош или прималяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно**.

Признаци на сериозни инфекции:

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха.

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **възможно най-скоро**.

Много чести нежелани реакции:

Те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на мастите (*холестерол*) в кръвта.

Чести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замайване, високо кръвно налягане
- разязвявания в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
- реакции на мястото на инжектиране.

Нечести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците
- намалена функция на щитовидната жлеза.

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 пациенти

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате RoActemra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и картонената опаковка, след ЕХР и “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

След като се извади от хладилника, RoActemra трябва да се приложи в рамките на 8 часа и не трябва да се съхранява над 30°C.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Спринцовката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва до 5 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RoActemra

- Активното вещество е тоцилизумаб.
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин, L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, Полисорбат 80 и Вода за инжекции.

Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката

RoActemra е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до бледожълт.

RoActemra се доставя в предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Всяка опаковка съдържа 4 предварително напълнени спринцовки **в групова опаковка съдържаща 12 (3 опаковки x 4) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.**

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Тél/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 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark
Roche 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
Тél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Тél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

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

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Какво трябва да знам, за да използвам безопасно моята RoActemra предварително напълнена спринцовка?

Важно е да прочетете, разберете и спазвате тези указания, така че Вие или човекът, който се грижи за Вас, да използва правилно RoActemra спринцовка. Тези указания не заместват обучението, което трябва да получите от Вашия медицински специалист. Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как да пригответе и поставите инжекцията правилно, преди да използвате RoActemra спринцовка за първи път. Задайте на Вашия медицински специалист всички въпроси, които имате. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да използвате RoActemra спринцовка.

Моля прочетете също и листовката за пациента, която се предоставя с RoActemra спринцовка за най-важната информация, която трябва да знаете за лекарството. Важно е да останете под грижите на Вашия лекар, докато използвате RoActemra.

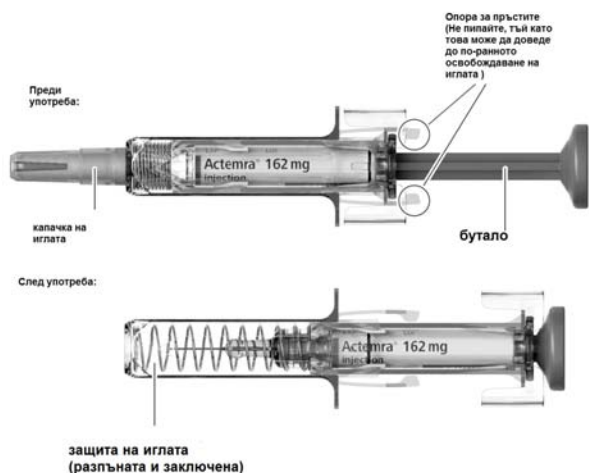
Важна информация:

- Не използвайте спринцовката, ако изглежда повредена
- Не използвайте, ако лекарството е мътно, не е бистро, ако е с променен цвят или съдържа частици
- Не се опитвайте да разглобявате спринцовката по всяко време
- Не сваляйте зелената капачка, докато не сте готови да инжектирате
- Не инжектирайте през дрехите, покриващи кожата
- Никога не използвайте повторно една и съща спринцовка
- Не пипайте дръжките за задействане на спринцовката, тъй като това може да повреди спринцовката

Съхранение

Съхранявайте RoActemra спринцовка и всички лекарства на място, недостъпно за деца. Винаги съхранявайте спринцовката в хладилник при температура 2–8 °C. Пазете спринцовката от замръзване и от светлина. Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и ги пазете сухи.

Части на предварително напълнената спринцовка



За да приложите Вашата инжекция, ще имате нужда от следното:

Включена в опаковката:

- Предварително напълнена спринцовка

Невключени в опаковката:

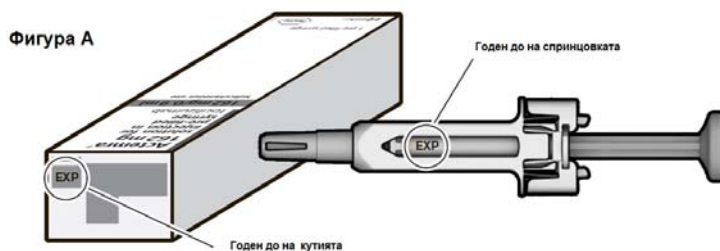
- Тампон, напоен със спирт
- Стерилен памучен тампон или марля
- Непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на иглата и използваната спринцовка

Място, където да подготвите Вашите материали:

- Намерете добре осветена, чиста, равна повърхност, например маса

Стъпка 1. Проверете визуално спринцовката

- Извадете кутията, съдържаща спринцовката от хладилника и отворете кутията. Не пипайте дръжките за задействане на спринцовката, тъй като това може да повреди спринцовката.
- Извадете спринцовката от кутията и проверете визуално спринцовката, както и лекарството в нея. Това е важно, за да се гарантира, че спринцовката и лекарството са безопасни за употреба.
- Проверете срока на годност върху картонената опаковка и спринцовката (вижте Фиг. А), за да се уверите, че не е изтекъл. Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл. Това е важно, за да се гарантира, че спринцовката и лекарството са безопасни за употреба.



Изхвърлете спринцовката и не я използвайте, ако:

- лекарството е мътно
- лекарството съдържа частици
- лекарството е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт
- някоя част на спринцовката изглежда повредена

Стъпка 2. Оставете спринцовката да достигне стайна температура

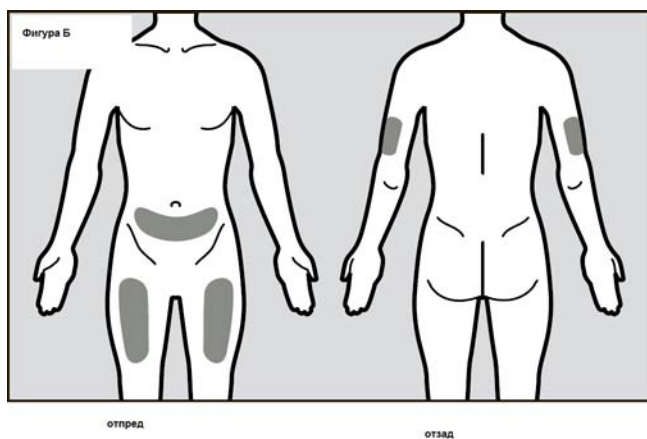
- Не сваляйте капачката на иглата на Вашата спринцовка до Стъпка 5. Ранното сваляне на капачката на иглата може да доведе до изсъхване на лекарството и запушване на иглата.
- Поставете спринцовката върху чиста, равна повърхност и оставете спринцовката да достигне стайна температура за около 25-30 минути, за да се затопли. Ако спринцовката не се остави да достигне стайна температура, това може да доведе до дискомфорт при инжектиране и може да е трудно да се натиска буталото.
- Не затопляйте спринцовката по никакъв друг начин.

Стъпка 3. Почистете ръцете си

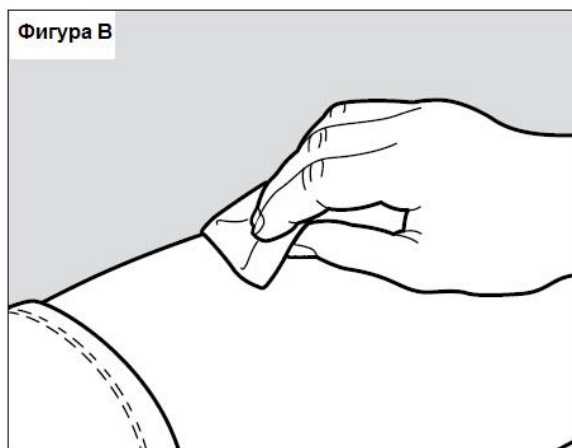
- Измийте ръцете си със сапун и вода.

Стъпка 4. Изберете и подгответе мястото на инжектиране

- Препоръчителните места на инжектиране са предната страна на средната част на бедрата и долната част на корема под пъпа, с изключение на областта от пет сантиметра непосредствено около пъпа (вижте Фиг. Б).
- Ако човекът, който се грижи за Вас Ви поставя инжекцията, може също да се използва външната страна на горната част на ръцете (вижте Фиг. Б)



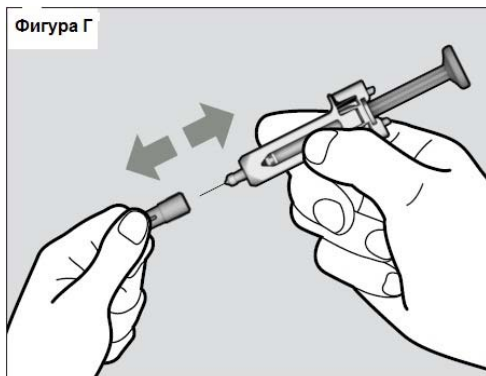
- Трябва да използвате различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията, най-малко на три сантиметра от мястото, което сте използвали за предишната инжекция.
- Не инжектирайте на места, които могат да бъдат притиснати от колан или корсет. Не инжектирайте в бенки, белези или места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или е с нарушена цялост.
- Почистете избраното място на инжектиране с помощта на напоен със спирт тампон (вижте Фиг. В), за да намалите риска от инфекция.



- Оставете кожата да изсъхне за около 10 секунди.
- Не докосвайте почистеното място преди инжектиране. Не вейте или духайте върху почистеното място.

Стъпка 5. Свалете капачката на иглата

- Не дръжте спринцовката за буталото, докато сваляте капачката на иглата.
- Дръжте предпазителя на иглата на спринцовката здраво с една ръка и издърпайте капачката на иглата с другата ръка (вижте Фиг. Г). Ако не можете да свалите капачката на иглата, трябва да поискате помощ от човека, който се грижи за Вас или да се свържете с Вашия медицински специалист.



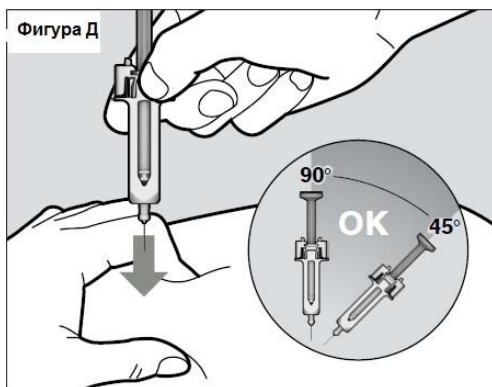
- Не докосвайте иглата и не я оставяйте да се допира до някаква повърхност.
- Може да видите капка течност на края на иглата. Това е нормално.
- Изхвърлете капачката на иглата в непробиваемия контейнер или в контейнер за остри отпадъци.

ЗАБЕЛЕЖКА: След като капачката на иглата е свалена, спринцовката трябва да се използва веднага.

- Ако не се използва в рамките на 5 минути след сваляне на капачката, спринцовката трябва да се изхвърли в непробиваемия контейнер или контейнер за остри отпадъци и трябва да се използва нова спринцовка. Ако капачката на иглата е свалена от иглата за повече от 5 минути, може да е по-трудно да се извърши инжектиране, тъй като лекарството може да изсъхне и да запуши иглата.
- Никога не поставяйте отново капачката на иглата, след като сте я свалили.

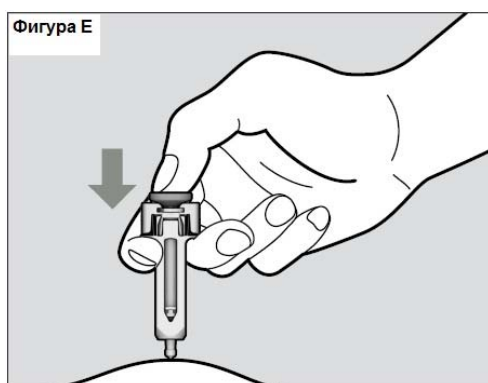
Стъпка 6. Поставете инжекцията

- Хванете спринцовката удобно в ръка.
- За да сте сигурни, че иглата ще бъде вкарана правилно под кожата, със свободната си ръка защитете хлабава кожна гънка в почистеното място на инжектиране. Защипването на кожата е важно, за да се гарантира, че поставяте инжекцията под кожата (в мастната тъкан), а не по-дълбоко (в мускула). Инжектирането в мускул може да доведе до дискомфорт при инжекцията.
- Не дръжте и не натискайте буталото, докато вкарвате иглата под кожата.
- С бързо, рязко движение вкарайте иглата докрай в защитаната кожа под ъгъл между 45° до 90° (вижте Фиг. Д).

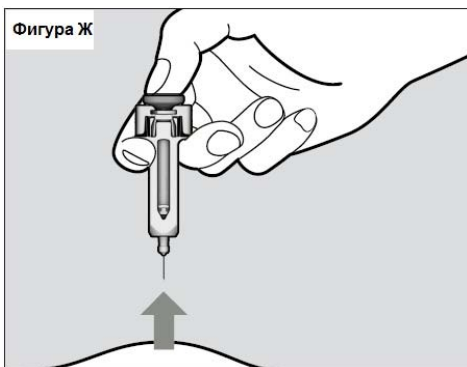


Важно е да изберете правилния ъгъл, за да е сигурно, че лекарството е поставено под кожата (в мастната тъкан), в противен случай инжекцията може да е болезнена и лекарството може да не подейства.

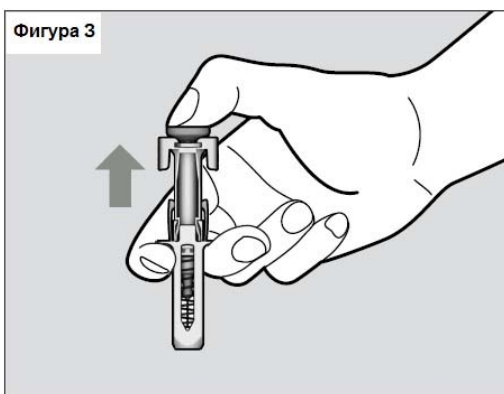
- След това задръжте спринцовката в позиция и отпуснете защипаната кожа.
- Бавно инжектирайте цялото лекарство като внимателно натиснете буталото докрай (вижте Фиг. Е). Трябва да натиснете буталото докрай, за да е сигурно, че ще получите пълната доза от лекарството и да се гарантира, че дръжките за задействане са изцяло избутани встрани. Ако буталото не е натиснато докрай, предпазителят на иглата няма да се удължи, за да покрие иглата, когато се извади. Ако иглата не е покрита, продължете внимателно и поставете спринцовката в непробиваемия контейнер, за се избегне нараняване с иглата.



- След като буталото е натиснато докрай, задръжте буталото натиснато, за да е сигурно, че цялото лекарство е инжектирано, преди да извадите иглата от кожата.
- Дръжте буталото натиснато надолу, докато изваждате иглата от кожата под същия ъгъл, под който е вкарана (вижте Фиг. Ж).
- Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото надолу, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка (като се започне отново от Стъпка 2). Ако все още имате затруднения, трябва да се консултирате с Вашия медицински специалист.



- След като иглата е извадена изцяло от кожата, може да освободите буталото, което позволява на предпазителя на иглата да покрие иглата (вижте Фиг. 3).



- Ако видите капки кръв на мястото на инжектиране, може да притиснете стерилен памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране за около 10 секунди.
- Не разтривайте мястото на инжектиране.

Стъпка 7. Изхвърляне на спринцовката

- Не се опитвайте да поставите отново капачката на Вашата спринцовка.
- Изхвърлете използваните спринцовки в непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци. Обърнете се към Вашия медицински специалист или фармацевт за информация къде може да получите контейнер за остри отпадъци или какви други видове непробиваеми контейнери може да използвате за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки, ако не разполагате с такъв (вижте Фиг. И).



Консултирайте се с Вашия лекар за указания относно правилния начин за изхвърляне на използваните спринцовки. Възможно е да има местни или държавни разпоредби за това как да изхвърляте използваните спринцовки.

Не изхвърляйте използваните спринцовки или непробиваемия контейнер в контейнера за домашни отпадъци и не ги рециклирайте.

- Изхвърлете пълния контейнер съгласно указанията на Вашия лекар или фармацевт.
- Винаги съхранявайте непробиваемия контейнер на място, недостъпно за деца.

Съвет към пациента относно реакции на свръхчувствителност (известни още като анафилаксия, ако е тежка)

Ако получите симптоми, като например, но не само кожен обрив, сърбеж, втрисане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, болка в гърдите, хрипове, затруднено дишане или преглъщане или замайване или прималвяване по всяко време, докато не сте в клиниката по време на или след инжекцията с RoACTEMRA, трябва веднага да потърсите спешна помощ.

Съвет към пациента относно ранното разпознаване и лечение за ограничаване на риска от сериозна инфекция

Бъдете внимателни за появата на първите признаци на инфекция, като:

- болки в тялото, повишена температура, втрисане
- кашлица, дискомфорт/стягане в гърдите, задух
- зачервяване, затопляне, необичайно подуване на кожата или ставата
- коремна болка/чувствителност и/или промяна във функцията на червата

Свържете се с Вашия лекар и потърсете медицинска помощ незабавно, ако смятате, че може да развivate инфекция.

Ако имате някакви притеснения или въпроси относно Вашата спринцовка, свържете се с Вашия медицински специалист или фармацевт за помощ.