

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един 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, 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 и 2 mg (0,5 mg/ml) полисорбат 80.

Всеки флакон от 200 mg съдържа 0,20 mmol (4,43 mg) натрий и 5 mg (0,5 mg/ml) полисорбат 80.

Всеки флакон от 400 mg съдържа 0,39 mmol (8,85 mg) натрий и 10 mg (0,5 mg/ml) полисорбат 80.

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 с рН 6,3-6,7 и осмолалитет 172-229 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (РА)

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

- лечение на тежък, активен и прогресиращ 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 MTX.

Заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19)

RoActemra е показан за лечение на заболяване, причинено от COVID-19, при възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)

RoActemra е показан за лечение на активен сЮИА при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестваща терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (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.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

RoActemra в комбинация с MTX е показан за лечение на 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.

Синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS)

RoActemra е показан за лечение на тежък или животозастрашаващ CRS, индуциран от Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR), при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, COVID-19, сЮИА, пЮИА или CRS.

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

Дозировка

Пациенти с РА

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, 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 тоцилизумаб. Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/L$, лечението да се поднови при доза 4 mg/kg и да се повиши до 8 mg/kg според клиничните нужди.
ANC < 0,5	Да се преустанови лечението.

- Нисък брой тромбоцити

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

Пациенти с COVID-19

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 е единична 60-минутна интравенозна инфузия 8 mg/kg телесно тегло при пациенти, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация, вижте точка 5.1. Ако клиничните признаци или симптоми се влошат или не се подобрят след първата доза, може да се приложи една допълнителна инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg. Интервалът между двете инфузии трябва да бъде най-малко 8 часа.

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

Приложение на тоцилизумаб не се препоръчва при пациенти с COVID-19, които имат някои от следните лабораторни отклонения:

<u>Вид на лабораторното изследване</u>	<u>Лабораторна стойност</u>	<u>Действие</u>
Чернодробен ензим	> 10 x ULN	Приложение на тоцилизумаб не се препоръчва.
Абсолютен брой неутрофили	< 1 x 10 ⁹ /l	
Брой тромбоцити	< 50 x 10 ³ /µl	

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS) (възрастни и педиатрични пациенти)

Препоръчителната дозировка за лечение на CRS при приложение като 60-минутна интравенозна инфузия е 8 mg/kg при пациенти с тегло по-високо или равно на 30 kg или 12 mg/kg при пациенти с тегло под 30 kg. Тоцилизумаб може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

Ако не настъпи клинично подобрение на признаците и симптомите на CRS след първата доза, може да се дадат до 3 допълнителни дози тоцилизумаб. Интервалът между последващите дози трябва да бъде най-малко 8 часа. Дози, надхвърлящи 800 mg на инфузия, не се препоръчват при пациенти с CRS.

Пациенти с тежък или животозастрашаващ CRS често имат цитопении или повишени ALT или AST поради подлежащо злокачествено заболяване, предшестваща изчерпваща лимфоцитите химиотерапия или поради самия CRS.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст > 65-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Тоцилизумаб не е проучван при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се проследява внимателно бъбречната функция.

Чернодробно увреждане

Тоцилизумаб не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това препоръки за дозата не могат да бъдат дадени.

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 тоцилизумаб за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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 съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарствени продукти, 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 съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. При персистиращи увеличения в тази граница, прекъсване на тоцилизумаб до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5x ULN	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсване на приложението на тоцилизумаб до < 3x ULN и следване на горните препоръки при > 1 до 3 x ULN.
> 5 x ULN	Прекратяване на тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu l$)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсване на приложението на тоцилизумаб. Когато броят на тромбоцитите стане > 100 $\times 10^3/\mu l$, лечението се подновява.
< 50	Прекратяване на тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на влиянието на намаляване на дозата тоцилизумаб при пациенти със сЮИА, които са получили лабораторни отклонения.

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

Пациенти с нЮИА

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 тоцилизумаб за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

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 съпътстващо прилагания МТХ и/или другите лекарствени продукти 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	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. При персистиращо увеличение в тази граница, тоцилизумаб се прекъсва до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5 x ULN	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се приложението на тоцилизумаб до < 3 x ULN и се следват горните препоръки за > 1 до 3 x ULN.
> 5 x ULN	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се тоцилизумаб. Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 10 ³ /μl, лечението се подновява.
< 50	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението 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 тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрене за този период от време.

CRS

При CRS при педиатрични пациенти (на възраст 2 и повече години) тоцилизумаб може да се използва със същата дозировка както при възрастните. Вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение, подточка Синдром на освобождаване на цитокини (CRS) (възрастни и педиатрични пациенти).

Начин на приложение

След разреждане този лекарствен продукт трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час. Ако възникнат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, инфузията е нужно да се забави или прекрати и незабавно трябва да се приложат подходящи лекарствени продукти/поддържащи грижи (вж. точка 4.4).

Пациенти с РА, сЮИА, пЮИА, CRS и COVID-19 ≥ 30 kg

Този лекарствен продукт е нужно да се разрежи до краен обем от 100 ml със стерилен апиrogenен 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, пЮИА и CRS < 30 kg

Този лекарствен продукт е нужно да се разрежи до краен обем от 50 ml със стерилен, непирогенен 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 с изключение на COVID-19 (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Пациенти с РА, пЮИА и сЮИА

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Не трябва да се започва лечение при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на този лекарствен продукт 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, 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 (ТБ)

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, пациентите с РА, пЮИА и сЮИА трябва да бъдат преглеждани за латентна ТБ инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на лечение. 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 този лекарствен продукт 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 тоцилизумаб при пациенти с РА (вж. точка 4.8). Този лекарствен продукт 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 тоцилизумаб (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 предшестващи 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. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на тоцилизумаб трябва да се спре незабавно и лечението да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, 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).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (напр. МТХ) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на лечение. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение при пациенти с повишени ALT или AST $> 1,5 \times \text{ULN}$. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/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, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, потвърдено при многократни тестове, лечението трябва да се прекъсне.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ е наблюдавано понижение 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 тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА, които развиват ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ 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 тоцилизумаб.

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 с пЮИА и сЮИА 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 с РА, пЮИА и сЮИА, трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението. 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 тоцилизумаб 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. Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. Дългосрочните оценки на безопасността продължават.

Ваксинации

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с този лекарствен продукт, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено изпитване, възрастни пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено при пациентите с пЮИА и сЮИА, да бъдат направени всички имунизации, в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията трябва да бъде в съответствие с 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА, пЮИА или сЮИА. Не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт и други биологични средства.

Пациенти с COVID-19

- Ефикасността на този лекарствен продукт не е установена при лечение на пациенти с COVID-19, при които няма повишение на нивата на CRP, вижте точка 5.1.
- Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, които не получават системни кортикостероиди, тъй като не може да се изключи повишение на смъртността в тази подгрупа, вижте точка 5.1.

Инфекции

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, ако те имат някаква друга съпътстваща тежка, активна инфекция. Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб 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.

Хепатотоксичност

Хоспитализирани пациенти с COVID-19 може да имат повишени нива на ALT или AST. Наблюдава се мултиорганна недостатъчност със засягане на черения дроб като усложнение при тежка форма на COVID-19. Решението да се приложи тоцилизумаб трябва да балансира потенциалната полза от лечението на COVID-19 спрямо възможните рискове при лечение с тоцилизумаб на пациенти в тежко състояние. При пациенти с COVID-19 с повишени ALT или AST над 10 x ULN не се препоръчва лечение с тоцилизумаб. При пациенти с COVID-19 трябва да се проследяват ALT /AST в съответствие със съвременната стандартна клинична практика.

Хематологични отклонения

При пациенти с COVID-19, които развиват $ANC < 1 \times 10^9 / l$ или брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3 / \mu l$, не се препоръчва лечение. Броят на неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследява в съответствие със съвременната стандартна клинична практика, вижте точка 4.2.

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.

Натрий

След разреждане с натриев хлорид 0,9 % разтвор този лекарствен продукт съдържа 230,6 mg натрий в максимална доза 800 mg, еквивалентни на 11,5 % от препоръчителния според СЗО максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен.

Полисорбат 80 (E 433)

Този лекарствен продукт съдържа 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 80 mg, 5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 200 mg и 10 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 400 mg, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Известните алергии на пациентите трябва да се вземат предвид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изпитванията 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, 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.

Изпитвания *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 клинично изпитване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) 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 CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), 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 CYP450 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 изпитване 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 преустанови кърменето или да се приложи терапията с RoActemra, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението 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, напр. възможно е да се появи замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

РА, сЮИА, nЮИА и CRS

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена ALT.

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

COVID-19

Най-често съобщаваните нежелани реакции са повишени чернодробни трансаминази, запек и инфекция на пикочните пътища.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални изпитвания, са изброени в Таблица 1 и в Таблица 2 и са представени по системно-органен клас (СОК) по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Пациенти с РА

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции, възникнали при пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ или други БМАРЛ по време на двойнослепия контролиран период или по време на постмаркетинговия опит

СОК по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия			
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) ^{1, 2, 3}	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия		
Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване			
Нарушения на очите		Конюнктивит			
Съдови нарушения		Хипертония			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея			
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва		

СОК по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson ³	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствителност			
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено телло, повишен общи билирубин*			

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

¹ Вижте точка 4.3

² Вижте точка 4.4

³ Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана в контролирани клинични изпитвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95 %-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на тоцилизумаб по време на клиничните изпитвания.

Пациенти с COVID-19

Оценката за безопасност на този лекарствен продукт при COVID-19 се основава на 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания (изпитвания ML42528, WA42380 и WA42511). Общо 974 пациенти са с експозиция на тоцилизумаб в тези изпитвания. Събирането на данни за безопасност от изпитването RECOVERY е ограничено и не е представено тук.

Следните нежелани реакции, изброени по СОК по MedDRA в Таблица 2, са потвърдени въз основа на събития, възникнали при най-малко 3 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб, и по-често отколкото при пациентите на плацебо в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните изпитвания ML42528, WA42380 и WA42511.

Таблица 2. Списък на нежеланите реакции¹, установени в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните изпитвания с тоцилизумаб при пациенти с COVID-19²

СОК по MedDRA	Предпочитани термини и честота Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия
Психични нарушения	Тревожност, безсъние
Съдови нарушения	Хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Запек, диария, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни трансаминази

¹ Пациентите са преброявани веднъж във всяка категория, независимо от броя на реакциите.

² Включва потвърдени реакции, съобщени в изпитвания WA42511, WA42380 и ML42528.

Пациенти със сЮИА или пЮИА

Нежеланите реакции при пациенти със сЮИА и пЮИА, лекувани с тоцилизумаб, са изброени в Таблица 3 и са представени по СОК по MedDRA. Съответната категория по честота за всяка нежелана реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$).

Таблица 3. Списък на нежелани реакции, възникващи в клинични изпитвания при пациенти със сЮИА или пЮИА, които получават тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с MTX.

СОК по MedDRA	Предпочитан термин (ПТ)	Честота		
Инфекции и инфестации		Много чести	Чести	Нечести
	Инфекции на горните дихателни пътища	пЮИА, сЮИА		
	Назофарингит	пЮИА, сЮИА		
Нарушения на нервната система				
	Главоболие	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	
Изследвания				
	Повишени чернодробни трансаминази		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.

Описание на избрани нежелани реакции

Пациенти с РА

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 дългосрочна експозиция общата честота на инфекции с тоцилизумаб 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 на 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 дългосрочна 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, кокцидиомикоза 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 летален 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 дългосрочна експозиция общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

Реакции, свързани с 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 на 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 4 009 пациенти, 0,2 %) е няколко пъти по-висока с дозата 4 mg/kg, отколкото с дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4 009 пациенти (1,4 %), лекувани 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 анафилаксия с летален изход 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.

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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 кървене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 трансаминази

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 лекарствени продукти (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. По време на двойнослепия 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 $2 \times ULN$, а 0,4 % са имали повишение от $> 2 \times ULN$.

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

Кожни реакции

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

Пациенти с COVID-19

Инфекции

В сборната популация за оценка на безопасността от изпитвания ML42528, WA42380 и WA42511 честотата на събитията с инфекция/сериозна инфекция е балансирана между пациентите с COVID-19, получаващи тоцилизумаб (30,3 %/18,6 %, n = 974), спрямо плацебо (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Профилът на безопасност, наблюдаван в групата, лекувана със системни кортикостероиди на изходно ниво, съответства на профила на безопасност на тоцилизумаб в общата популация, представен в Таблица 2. В тази подгрупа инфекции и сериозни инфекции възникват съответно при 27,8 % и 18,1 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб интравенозно, и при 30,5 % и 22,9 % от пациентите, лекувани с плацебо.

Лабораторни отклонения

В рандомизираните, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания, с няколко изключения, честотата на лабораторни отклонения като цяло е подобна между пациентите с COVID-19, получили една или две дози тоцилизумаб интравенозно, в сравнение с тези, получили плацебо. Намалението на тромбоцитите и неутрофилите и повишенията на ALT и AST са по-чести при пациентите, получаващи тоцилизумаб интравенозно, спрямо плацебо (вж. точка 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

По принцип, нежеланите реакции при пациенти с пЮИА и сЮИА са подобни на наблюдаваните при пациенти с РА, вижте точка 4.8.

Описание на избрани нежелани реакции при пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при пЮИА е изследван при 188 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Общата експозиция на пациентите е 184,4 пациентогодини. Честотата на нежелани реакции при пациенти с пЮИА може да се види на Таблица 3. Нежеланите реакции при пациентите с пЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА и сЮИА. 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, свързани с 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, свързани с 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 замаяване и хипотония. По принцип, нежеланите 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 $10 \text{ mg/kg} < 30 \text{ kg}$ 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 неутрофилите под $1 \times 10^9/\text{l}$ 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 $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, без това да е било свързано със събития на кървене.

Повишение на чернодробните трансаминази

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 изпитването WA19977 с тоцилизумаб за интравенозно приложение 3,4 % и 10,4 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Описание на избрани нежелани реакции при пациенти със сЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при сЮИА е проучен при 112 пациенти на възраст от 2 до 17 години. По време на 12-седмичната, двойносляпа 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 от плацебо към тоцилизумаб поради влошаване на заболяването пациентите са лекувани в откритата фаза на разширение.

По принцип, нежеланите реакции при пациентите със сЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА. Честотата на нежелани реакции при пациенти със сЮИА може да се види на Таблица 3. При сравняване с възрастната популация с РА, при пациентите със сЮИА се наблюдават по-често събития като назофарингит, намален брой неутрофили, повишаване на чернодробните трансаминази 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 за интравенозно приложение е 344,7 на 100 пациентогодини и 287,0 на 100 пациентогодини в групата на плацебо. През откритата 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 за интравенозно приложение е 11,5 на 100 пациентогодини. След една година при откритата 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, свързани с 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 откритата 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 откритата 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ е наблюдавано съответно при 5 % и 3 % от пациентите в групата на тоцилизумаб и 0 % в групата на плацебо.

През откритата фаза на разширение, повишаване на ALT или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 (изпитване WA18221) 13,4 % и 33,3 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ по всяко време в хода на лечението в изпитването.

През откритата фаза на разширение, (изпитване WA18221) 13,2 % и 27,7 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Пациенти с CRS

Безопасността на тоцилизумаб при CRS е оценена при един ретроспективен анализ на данни от клинични изпитвания, в който 51 пациенти са лекувани интравенозно с тоцилизумаб 8 mg/kg (12 mg/kg при пациенти под 30 kg) със или без допълнителни кортикостероиди с високи дози за индуциран от приложение на CAR T-клетки тежък или животозастрашаващ CRS. Медианата на прилаганата доза е 1 доза тоцилизумаб (граница, 1-4 дози).

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 тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с мултиплен миелом е получил еднократна доза 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-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.

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните изпитвания с пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид А (SAA) и фибриногена. 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 на лечение 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).

При пациенти с COVID-19 с една доза тоцилизумаб 8 mg/kg, приложен интравенозно, нивата на CRP се понижават и влизат в границите на нормата още в ден 7.

Пациенти с РА

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови изпитвания. Изпитвания I-V са включвали пациенти ≥ 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 изпитването, 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 4). 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 отворените 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 подобрене) 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 4. Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани изпитвания (% пациенти)

	Изпитване I AMBITION		Изпитване II LITHE		Изпитване III OPTION		Изпитване IV TOWARD		Изпитване V RADIATE	
Седмица	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 %						

ACR - критерии на Американския колеж по ревматология (ACR)

TCZ - тоцилизумаб

MTX - метотрексат

ПБО - плацебо

БМАРЛ - болест-модифициращи антиревматични лекарства

** - $p < 0,01$, TCZ спрямо ПБО + 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 5).

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-Genant 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 5. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

	ПБО + MTX (+ TCZ от седмица 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX 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

MTX - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

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

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

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 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 MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). 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 скор на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване II подобрието 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 MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (-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 двойнослепо 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 инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна 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 6).

Таблица 6. Резултати за ефикасност при изпитване 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
ACR 20 повлияване, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 повлияване, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 повлияване, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-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.

i.v. = интравенозно

s.c. = подкожно

TCZ = тоцилизумаб

ADA = адалимумаб

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 реакции са в съответствие с познатия профил на безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани 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 реакции (вж. Таблица 1).

Пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ

Изпитване 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 предшестващо лечение с БМАРЛ, различни от МТХ. Това изпитване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици/МТХ като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно 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 ($\text{DAS28} < 2,6$) 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 изпитване 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 изпитване VII са показани в Таблица 7.

Таблица 7. Резултати за ефикасност в изпитване 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 ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
седмица 24 ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
седмица 52 ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR 70, 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

	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
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

TCZ – тоцилизумаб

MTX – метотрексат

ACR - критерии на Американския колеж по ревматология (ACR)

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

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

COVID-19

Клинична ефикасност

RECOVERY (Рандомизирана оценка на терапията на COVID-19 (randomised evaluation of COVID-19 therapy)) изпитване на съвместна група при хоспитализирани възрастни с диагностициран COVID-19

RECOVERY е голямо, рандомизирано, контролирано, открито, многоцентрово платформено изпитване, проведено в Обединеното кралство, за оценка на ефикасността и безопасността на потенциални лечения при хоспитализирани възрастни пациенти с тежка форма на COVID-19. Всички подходящи пациенти получават обичайни грижи и преминават през начално (основно) рандомизиране. При пациентите, подходящи за клиничното изпитване, има клинично съмнение за или лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 и липсват медицински противопоказания за някое от леченията. Пациентите с клинични данни за прогресия на COVID-19 (определена като кислородна сатурация < 92 % на стаен въздух или прилагана кислородна терапия и CRP ≥ 75 mg/l) са подходящи за второ рандомизиране за получаване или на тоцилизумаб интравенозно, или само на обичайните грижи.

Анализите за ефикасност се извършват в intent-to-treat популацията (ITT), състояща се от 4 116 пациенти, които са рандомизирани, като 2 022 пациенти са рандомизирани в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи, а 2 094 пациенти в рамото само с обичайни грижи. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването при ITT популацията са добре балансирани в рамената на лечение. Средната възраст на участниците е 63,6 години (стандартно отклонение [SD] 13,6 години). Повечето пациенти са мъже (67 %) и от европеидната раса (76 %). Медианата (диапазон) на нивото на CRP е 143 mg/l (75-982).

На изходно ниво 0,2 % (n = 9) от пациентите не получават допълнителен кислород, 45 % от пациентите се нуждаят от нископоточна кислородна терапия, 41 % от пациентите се нуждаят от

неинвазивна вентилация или високопоточна кислородна терапия и 14 % от пациентите се нуждаят от инвазивна механична вентилация; съобщава се, че 82 % получават системни кортикостероиди (определени като пациенти, които са започнали лечение със системни кортикостероиди или преди, или по време на рандомизирането). Най-честите съпътстващи заболявания са диабет (28,4 %), сърдечно заболяване (22,6 %) и хронично белодробно заболяване (23,3 %).

Първичният резултат е времето до смърт до Ден 28. Коефициентът на риск за сравнение между рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и рамото само с обичайни грижи е 0,85 (95 % CI: 0,76 до 0,94), статистически значим резултат ($p = 0,0028$). Изчислено е, че вероятността от смърт към Ден 28 е 30,7 % и 34,9 % съответно в рамената с тоцилизумаб и с обичайни грижи. Изчислено е, че разликата в риска е -4,1% (95 % CI: -7,0 % до -1,3 %), което съответства на първичния анализ. Коефициентът на риск в предварително определената подгрупа пациенти, получавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 0,79 (95 % CI: 0,70 до 0,89), а в предварително определената подгрупа, неполучавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 1,16 (95 % CI: 0,91 до 1,48).

Медианата на времето до изписване от болница е 19 дни в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и > 28 дни в рамото с обичайни грижи (коефициент на риск [95 % CI] = 1,22 [1,12 до 1,33]).

Сред пациентите, които не се нуждаят от инвазивна механична вентилация на изходно ниво, процентът на пациентите, които са имали нужда от механична вентилация или са починали към Ден 28, е 35 % (619/1 754) в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и 42 % (754/1 800) в рамото само с обичайни грижи (коефициент на риск [95 % CI] = 0,84, [0,77 до 0,92] $p < 0,0001$).

Педиатрична популация със сЮИА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на активен сЮИА е оценена в 12-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово изпитване 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 (MAS) не е изследвана.

Пациентите (лекувани със или без MTX) 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 прекъсване 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 $\geq 37,5$ °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 8.

Таблица 8. 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 %

¹p < 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 $\geq 37,5$ °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, поддържащи 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 < LLN (p < 0,0001).

Педиатрична популация 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, двойнослеп, 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 интравенозно 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 интравенозно 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 9. 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 9. 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 10 по-долу.

Таблица 10. Брой и процент на пациентите с JIA ACR30 активизиране 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)

Употреба на биологични лекарства	Плацебо		Всички TCZ	
	Да (n = 23)	Не (n = 58)	Да (n = 27)	Не (n = 55)
JIA ACR 30 активизиране	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30 повлияване	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR 50 повлияване	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR 70 повлияване	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90 повлияване	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = тоцилизумаб

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

CRS

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на CRS е оценена при един ретроспективен анализ на данни от клинични изпитвания на CAR T-клетъчни терапии (тисагенлеклевцел и аксикабтаген цилолевцел) при хематологични злокачествени заболявания. Пациентите, подходящи за оценяване, са лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg (12 mg/kg при пациенти < 30 kg) със или без допълнителни кортикостероиди с високи дози за тежък или животозастрашаващ CRS. Само първият епизод на CRS е включен в анализа. Популацията за ефикасност за кохортата с тисагенлеклевцел включва 28 мъже и 23 жени (общо 51 пациенти) с медиана на възрастта 17 години (граница, 3–68 години). Медианата на времето от началото на CRS до първата доза тоцилизумаб е 3 дни (граница, 0–18 дни). Отзвучаването на CRS е дефинирано като отсъствие на повишена температура и неизползване на вазопресори в продължение на най-малко 24 часа. Пациентите се считат за респондери, ако CRS отзвучи в рамките на 14 дни от първата доза тоцилизумаб, ако са били необходими не повече от 2 дози и при лечението не са използвани други лекарствени продукти освен тоцилизумаб и кортикостероиди. Тридесет и девет пациенти (76,5 %; 95 % CI: 62,5 %–87,2 %) са постигнали отговор. В една независима кохорта от 15 пациенти (граница: 9–75 години) с CRS, индуциран от аксикабтаген цилолевцел, 53 % са се повлияли.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с тоцилизумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на синдром на освобождаване на цитокини, свързан с терапия с T-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR).

COVID-19

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от изпитвания с тоцилизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на COVID-19.

5.2 Фармакокинетични свойства

Пациенти с РА

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 $\times$ 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).

Пациенти с COVID-19

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е охарактеризирана чрез използване на популационен фармакокинетичен анализ на база данни, състояща се от 380 възрастни пациенти с COVID-19 в изпитване WA42380 (COVACTA) и в изпитване CA42481 (MARIPOSA), лекувани с единична инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg или две инфузии през най-малко 8 часа. Изчислени са следните показатели (прогнозна средна стойност $\pm$ SD) за доза 8 mg/kg тоцилизумаб: площ под кривата за 28 дни (AUC₀₋₂₈) = $18\,312 (5\,184)$ час $\times$ μ g/ml, концентрация в Ден 28 ($C_{\text{ден}28}$) = $0,934 (1,93)$ μ g/ml и максимална концентрация ($C_{\max}$) = $154 (34,9)$ μ g/ml. Изчислени са и AUC₀₋₂₈, $C_{\text{ден}28}$ и $C_{\max}$ след две дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през 8 часа (прогнозна средна стойност $\pm$ SD): съответно $42\,240 (11\,520)$ час $\times$ μ g/ml, $8,94 (8,5)$ μ g/ml и $296 (64,7)$ μ g/ml.

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

При възрастни пациенти с COVID-19 централният обем на разпределение е 4,52 l, периферният обем на разпределение е 4,23 l, което води до обем на разпределение 8,75 l.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението, веднъж чрез линейен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинейен клирънс. При пациенти с РА линейният клирънс е 9,5 ml/час. При възрастни пациенти с COVID-19 линейният клирънс е 17,6 ml/час при пациентите с изходна категория по ординалната скала 3 (OS 3, пациенти, нуждаещи се от допълнителен кислород), 22,5 ml/час при пациентите с изходна OS 4 (пациенти, нуждаещи се от високопоточна кислородна терапия или неинвазивна вентилация), 29 ml/час при пациентите с изходна OS 5 (пациенти, нуждаещи се от механична вентилация) и 35,4 ml/час при пациентите с изходна OS 6 (пациенти, нуждаещи се от екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) или механична вентилация и допълнителна органна поддръжка). 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.

При пациенти с РА $t_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 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.

При пациенти с COVID-19 серумните концентрации са под границата на количествено определяне след средно 35 дни след една инфузия тоцилизумаб интравенозно 8 mg/kg.

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 изпитване за ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на 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 изпитване за ефекта на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Възраст, пол и етническа принадлежност

Популационният фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти с РА и COVID-19 показва, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациентите с COVID-19 потвърждават, че телесното тегло и тежестта на заболяването са двете коварианти, които значително повлияват линейния клирънс на тоцилизумаб.

Пациенти със сЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ от база-данни, събрани от 140 пациенти със сЮИА, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло ≥ 30 kg) 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло < 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 11. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след интравенозно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q2W $\geq$ 30 kg	12 mg/kg Q2W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C _{trough} (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C _{mean} (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Кумуляционна C _{max}	1,42	1,37
Кумуляционна C _{trough}	3,20	3,41
Кумуляционна C _{mean} или AUC _τ *	2,01	1,95

*τ = 2 седмици за схеми с интравенозно приложение

След интравенозно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 8 за двете схеми на лечение - 12 mg/kg (телесно тегло < 30 kg) и 8 mg/kg (телесно тегло $\geq$ 30 kg) на всеки 2 седмици (Q2W).

При пациенти със сЮИА, централният обем на разпределение е 1,87 l, а периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 4,01 l. Линейният клирънс, изчислен като показател при популационния фармакокинетичен анализ, е 5,7 ml/час.

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 16 дни при двете категории телесно тегло (8 mg/kg телесно тегло $\geq$ 30 kg или 12 mg/kg телесно тегло < 30 kg) на седмица 12.

Пациенти с пЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА се характеризира от популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 12. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след интравенозно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q2W $\geq$ 30 kg	12 mg/kg Q2W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	<u>183 $\pm$ 42,3</u>	<u>168 $\pm$ 24,8</u>
C _{trough} (µg/ml)	<u>6,55 $\pm$ 7,93</u>	<u>1,47 $\pm$ 2,44</u>
C _{mean} (µg/ml)	<u>42,2 $\pm$ 13,4</u>	<u>31,6 $\pm$ 7,84</u>
Кумуляционна C _{max}	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Кумуляционна C _{trough}	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Кумуляционна C _{mean} или AUC _τ *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

*τ = съответно 4 седмици за схеми с интравенозно приложение

След интравенозно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за дозата 10 mg/kg (телесно тегло < 30 kg) и към седмица 16 за дозата 8 mg/kg (телесно тегло ≥ 30 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 проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани изпитвания 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 изпитване на токсичността при маймуни *сyноmolgus* 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 изпитвания на хроничната токсичност при маймуни *сyноmolgus* и репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *сyноmolgus* 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 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 80 (E 433)
Динатриев фосфат додекахидрат (за корекция на pH)
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат (за корекция на pH)
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

3 години

Разреден продукт

След разреждане, приготвеният инфузионен разтвор е физически и химически стабилен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Може да се съхранява в продължение на 24 часа при 30°C и до 2 седмици в хладилник при 2°C - 8°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 след разреждане на лекарствения 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. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да приготвите продукта.

Възрастни пациенти с PA, CRS (≥ 30 kg) и COVID-19

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, равен на обема на концентрата, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество 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.

Педиатрична популация

Пациенти със sЮИА, nЮИА и CRS ≥ 30 kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, непирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, равен на обема на концентрата, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество 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 и CRS < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерил, непироген натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор, равен на обема на концентрата, необходим за дозата на пациентите. Необходимото количество 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 нЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерил, непироген натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, равен на обема на концентрата, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество 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.

Когато е разреден с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), инжекционен разтвор, RoActemra е съвместим с интравенозни инфузионни сакове, съставени от поливинилхлорид (PVC), полиетилен (PE), полипропилен (PP).

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

8. НОМЕРА 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 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://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).

Помощно вещество с известно действие

Всяка спринцовка със 162 mg/0,9 ml съдържа 0,18 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Безцветен до бледожълт разтвор с pH of 5,5 - 6,5 и осмолалитет 200 - 372 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (РА)

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

- лечение на тежък, активен и прогресиращ 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.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)

RoActemra е показан за лечение на активен сЮИА при пациенти на възраст 1 и повече години, които са се повлияли недостатъчно от предшестваща терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и системни кортикостероиди. RoActemra може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX е неподходящо) или в комбинация с MTX.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

RoActemra в комбинация с МТХ е показан за лечение на 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 МТХ. RoActemra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължително лечение с МТХ не е подходящо.

Гигантоклетъчен артериит (ГКА)

RoActemra е показан за лечение на ГКА при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Тоцилизумаб за подкожно приложение се прилага с предварително напълнена спринцовка, снабдена с устройство за обезопасяване на иглата (PFS+NSD) за еднократна употреба. Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА. Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран медицински специалист. Пациент или родител/настойник може и да инжектират този лекарствен продукт само ако лекарят определи, че това е подходящо, пациентът или родител/настойник приема да се подлага на необходимите медицински контролни прегледи и е обучен на правилната техника на инжектиране.

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб интравенозно към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза по времето на следващата планирана интравенозна доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

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

Трябва да се прецени дали пациентът или неговият/нейният родител/настойник са подходящи да извършат подкожното приложение при домашни условия. Пациентите или неговият/нейният родител/настойник трябва да се инструктират да информират медицинския специалист преди приложение на следващата доза, ако се появят симптоми на алергична реакция. Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми на сериозни алергични реакции (вж. точка 4.4).

Дозировка

Пациенти с РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от тоцилизумаб интравенозна форма на тоцилизумаб 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.

Пациенти с ГКА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично в комбинация с курс глюкокортикоиди с постепенно понижаване на дозата. Този лекарствен продукт може да се използва самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите.

Монотерапия с тоцилизумаб не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вж. точка 4.4).

Поради хроничното естество на ГКА, лечение с продължителност повече от 52 седмици трябва да се ръководи от активността на заболяването, преценката на лекаря и избора на пациента.

Пациенти с РА и ГКА

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при 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 преустанови приложението на тоцилизумаб. Когато ANC се увеличи > $1 \times 10^9/l$, лечението да се поднови през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
ANC < 0,5	Да се преустанови лечението.

- Нисък брой тромбоцити

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

Пациенти с РА и ГКА

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на тоцилизумаб 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 тоцилизумаб 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

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб лекарствена форма за подкожно приложение при деца от раждането до под 1 година не са установени. Липсват данни.

Промяна на дозата трябва да се основава само на съответната промяна в теглото на пациента с времето. Тоцилизумаб може да се прилага самостоятелно или в комбинация с МТХ.

Пациенти със сЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст 1 и повече години е 162 mg подкожно веднъж седмично при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 162 mg подкожно веднъж на всеки 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg.

Пациенти с пЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти над 2-годишна възраст е 162 mg подкожно веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо от или равно на 30 kg или 162 mg подкожно веднъж на 3 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Пациенти със сЮИА и пЮИА

Корекции на дозата поради лабораторни отклонения

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарствени продукти трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или 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	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. При персистиращо увеличение в тази граница приложението на тоцилизумаб се прекъсва до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5 x ULN	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се приложението на тоцилизумаб до < 3 x ULN и се следват горните препоръки при > 1 до 3 x ULN.
> 5 x ULN	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Нисък брой на тромбоцитите

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се приложението на тоцилизумаб. Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 10³/μl, лечението се подновява.
< 50	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Намаляването на честотата на приложение на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти със сЮИА или пЮИА.

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

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

Пропуснатата доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с тоцилизумаб в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациент пропусне подкожната инжекция с тоцилизумаб, която се прилага веднъж на всеки 2 седмици, в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза незабавно, а следващата доза на следващия планиран ден.

Ако пациент с пЮИА пропусне подкожна инжекция с тоцилизумаб в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да приеме пропуснатата доза веднага щом си спомни и да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациент пропусне приложението на подкожна инжекция на тоцилизумаб с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си я инжектира, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират този лекарствен продукт, 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 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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

Формата на RoActemra за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение.

RoActemra за подкожно приложение не е предназначен за приложение при деца със сЮИА с тегло под 10 kg.

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Всички показания

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Не трябва да се започва лечение при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на този лекарствен продукт 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 имunosupресивни средства, като тоцилизумаб, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради 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 (което включва по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които може да не могат да обяснят добре своите симптоми) и родители/настойници на пациенти със сЮИА или 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, всички пациенти трябва да бъдат прегледвани за латентна туберкуозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на лечение. 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 и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с този лекарствен продукт се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкуозна 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 пациенти, лекувани с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Този лекарствен продукт 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 тоцилизумаб (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 тоцилизумаб трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо лечение и терапията трябва да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, 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).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано за преходно или интермитентно повишение на чернодробните трансминази в лека до умерена степен (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (напр. МТХ) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително за билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на лечение. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение 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, ГКА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/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, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на

нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, лечението 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 тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти, които развиват ANC < $0,5 \times 10^9/l$ 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 тоцилизумаб.

При пациенти с РА и ГКА 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.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. 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 всички пациенти трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението. 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 тоцилизумаб 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. Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. Дългосрочните оценки на безопасността продължават.

Ваксинации

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с този лекарствен продукт, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено изпитване възрастни пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено педиатрични пациенти или пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията трябва да бъде в съответствие с 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт с други биологични средства.

Пациенти с ГКА

Монотерапия с тоцилизумаб не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви, тъй като ефикасността при тези условия не е установена. Глюкокортикоиди трябва да се прилагат според преценката на медицински специалист и практическите ръководства.

Пациенти със сЮИА

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

Полисорбат 80 (Е 433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка спринцовка със 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Известните алергии на пациентите трябва да се вземат предвид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изпитвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното приложение на еднократна доза 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, НСПВС или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията 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.

Изпитвания *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 изпитване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) 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 CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), 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 CYP450 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 изпитване 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 преустанови кърменето или да се приложи терапията с RoActemra, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението 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, напр. възможно е да се появи замайване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е получен от 4 510 пациенти, с експозиция на тоцилизумаб в клинични изпитвания; повечето от тези пациенти участват в изпитвания с РА при възрастни

(n = 4 009), а останалият опит идва от изпитвания с ГКА (n = 149), пЮИА (n = 240) и сЮИА (n = 112). Профилът на безопасност на тоцилизумаб при тези показания остава подобен и не се отличава.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални изпитвания, са изброени в Таблица 1 и са представени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория за честота се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции, възникнали при пациенти, лекувани с тоцилизумаб

COK по MedDRA	Категория по честота с предпочитан термин				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногемия			
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) ^{1, 2, 3}	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия		
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване			
Нарушения на очите		Конюнктивит			
Съдови нарушения		Хипертония			

СОК по MedDRA	Категория по честота с предпочитан термин				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея			
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва		
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница	Чернодроб на недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson ³	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране	Периферен оток, реакции на свръхчувствителност			
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общ билирубин*			

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

¹ Вижте точка 4.3

² Вижте точка 4.4

³ Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана при контролирани клинични изпитвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на тоцилизумаб по време на клиничните изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции (подкожно приложение)

Пациенти с РА

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойнослепо, контролирано, многоцентрово клинично изпитване SC-I. SC-I е изпитване за не по-малка ефикасност, което сравнява ефикасността и безопасността при 162 mg, прилагани всяка седмица, спрямо 8 mg/kg интравенозно при 1 262 пациенти с РА. Всички пациенти са получавали фоново 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 рамената на подкожно приложение е наблюдавана по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране, в сравнение с подкожните инжекции на плацебо в рамената 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 лечението.

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. Един пациент е бил позитивен за IgE изотип (0,2 %).

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 положителни 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.

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.

Пациенти със сЮИА

Профилът на безопасност при подкожно приложение на тоцилизумаб е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка 4.8).

Инфекции

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб подкожно, е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране (ISR)

В изпитването с подкожно приложение (WA28118) общо 41,2 % (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към подкожен тоцилизумаб. Най-честите ISR са еритем, сърбеж, болка и оток на мястото на инжектиране. Повечето съобщени ISR са събития от степен 1, а всички съобщени ISR не са сериозни и нито една не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

Имуногенност

В изпитването с подкожно приложение (WA28118) 46 от 51 (90,2 %) пациенти, изследвани за анти-тоцилизумаб антитела на изходно ниво, имат най-малко един резултат от скринингов тест след изходното ниво. Нито един пациент не е развил положителни анти-тоцилизумаб антитела след изходно ниво.

Лабораторни отклонения

В 52-седмичното открито изпитване с подкожно приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 23,5 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Понижение на броя на тромбоцитите до под $100 \times 10^3/\mu l$ възниква при 2 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,8 % и 4,0 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно.

Липидни показатели

В 52-седмичното открито изпитване с подкожно приложение (WA28118) 23,4 % и 35,4 % от пациентите получават повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност при тоцилизумаб за подкожно приложение е оценяван също при 52 педиатрични пациенти с пЮИА. Общата експозиция на пациентите на тоцилизумаб в цялата популация с експозиция с пЮИА е 184,4 пациентогодини за интравенозно приложение и 50,4 пациентогодини за подкожно приложение на тоцилизумаб. Като цяло, профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите с пЮИА, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб с изключение на ISR (вж. Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след подкожни инжекции в сравнение с възрастните с РА.

Инфекции

В изпитването с подкожно приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение, е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с интравенозна терапия с тоцилизумаб.

Реакции на мястото на инжектиране

Общо 28,8 % (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб подкожно. Тези ISR възникват при 44 % от пациентите ≥ 30 kg в сравнение с 14,8 % от пациентите под 30 kg. Най-честите ISR са еритем, оток, хематом, болка и сърбеж на мястото на инжектиране. Всички съобщени ISR са несериозни събития от степен 1 и нито една ISR не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

Имуногенност

В изпитването с подкожно приложение 5,8 % [3/52] от пациентите са развили положителни неутрализиращи анти-тоцилизумаб антитела без развитие на сериозна или клинично значима реакция на свръхчувствителност. От тези 3 пациенти 1 впоследствие се е оттегил от изпитването. Не е наблюдавана корелация между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Лабораторни отклонения

По време на рутинното лабораторно проследяване в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 15,4 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,6 % и 3,8 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно, не е получил понижение на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Липидни показатели

В изпитването с подкожно приложение 14,3 % и 12,8 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Пациенти с ГКА

Безопасността на тоцилизумаб за подкожно приложение е изследвана в едно изпитване фаза III (WA28119) при 251 пациенти с ГКА. Общата продължителност в пациентогодини в цялата популация с експозиция на тоцилизумаб е 138,5 пациентогодини по време на 12-месечната двойнослъпа, плацебо-контролирана фаза на изпитването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вж. Таблица 1).

Инфекции

Честотата на инфекции/събития на сериозни инфекции е сходна между групата с приложение на тоцилизумаб веднъж седмично (200,2/9,7 събития на 100 пациентогодини) спрямо групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (156,0/4,2 събития на 100 пациентогодини) и плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (210,2/12,5 събития на 100 пациентогодини).

Реакции на мястото на инжектиране

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично общо 6 % (6/100) от пациентите съобщават нежелана реакция, възникнала на мястото на подкожното инжектиране. Не се съобщава за реакция на мястото на инжектиране като сериозно нежелано събитие или събитие, което налага преустановяване на лечението.

Имуногенност

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично един пациент (1,1 %, 1/95) е развил положителни неутрализиращи анти-тоцилизумаб антитела, макар и не от изотип IgE. Този пациент не е развил реакция на свръхчувствителност или реакция на мястото на инжектирането.

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ при 4 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично. Това не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб един пациент (1 %, 1/100) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е имал еднократно преходно понижение на броя на тромбоцитите до $< 100 \times 10^3 /\mu\text{l}$, без свързани с това събития на кървене. Понижение на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3 /\mu\text{l}$ не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Повишение на чернодробните трансаминази

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ при 3 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично в сравнение с 2 % в групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата и при нито един в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата. Повишение на AST $> 3 \times \text{ULN}$ е настъпило при 1 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично, в сравнение с нито един пациент в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Липидни показатели

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб, 34 % от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), като 15 % са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично.

Описание на избрани нежелани реакции (интравенозно приложение)

Пациенти с РА

Безопасността на тоцилизумаб е проучвана в 5 двойно слепи контролирани клинични изпитвания фаза III и техните периоди на удължаване (вж. точка 5.1).

Цялата контролна популация включва всички пациенти от двойно слепите фази на всяко основно изпитване от рандомизиране до първа промяна на схемата на лечение или до достигане на две години. Контролният период в 4 от изпитванията е 6 месеца, а в 1 изпитване е до 2 години. В двойно слепите контролирани изпитвания 774 пациенти получават тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с МТХ, 1 870 пациенти получават тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ/други БМАРЛ, а 288 пациенти получават тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Цялата експонирана популация включва всички пациенти, получили най-малко една доза тоцилизумаб или в двойно слепия контролен период, или в откритата фаза на удължаване в изпитванията. От 4 009 пациенти в тази популация 3 577 са получили лечение в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 за най-малко една година, 2 806 са получили лечение в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

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 дългосрочна експозиция, общата честота на инфекции с тоцилизумаб 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.

В популацията с дългосрочна експозиция общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и гъбични) е 4,7 събития на 100 пациентогодини. 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 също и 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 летален 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 дългосрочна експозиция общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

Реакции, свързани с 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 4 009 пациенти, 0,2 %) е няколко пъти по-висока при дозата 4 mg/kg, отколкото при дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4 009 пациенти (1,4 %), лекувани 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 анафилаксия с летален изход по време на лечение с тоцилизумаб интравенозно (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.

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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 лекарствени продукти (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. По време на двойнослепия 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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 тоцилизумаб 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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на липидните показатели остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Кожни реакции

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

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 тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с множествен миелом е получил еднократна доза 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 плеiotропен 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 при РА с тоцилизумаб е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид А (SAA) и фибриногена. 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 на лечение намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

В клиничното изпитване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижаване на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. 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 РА и ГКА се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Подкожно приложение
Пациенти с РА

Клинична ефикасност

Ефикасността на подкожно прилаган тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА и рентгенографския отговор, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, контролирани, многоцентрови 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 фоново 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 на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж 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 клиничният 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 2.

Таблица 2. ACR отговор при изпитване SC-I (% пациенти) на 24-та седмица

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg всяка седмица + БМАРЛ n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + БМАРЛ n = 537
ACR 20 седмица 24	69,4 %	73,4 %
Средна разлика (95% CI)	-4,0 (-9,2 ; 1,2)	
ACR 50 седмица 24	47,0 %	48,6 %
Средна разлика (95% CI)	-1,8 (-7,5 ; 4,0)	
ACR 70 седмица 24	24,0 %	27,9 %
Средна разлика (95% CI)	-3,8 (-9,0 ; 1,3)	

БМАРЛ = болест-модифициращи антиревматични лекарства

TCZ = тоцилизумаб

i.v. = интравенозно

s.c. = подкожно

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 рамената 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 рамена на лечение и подобен процент пациенти са постигнали клинична ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6) в рамената на подкожно (38,4 %) и интравенозно (36,9 %) приложение.

Рентгенографски отговор

Рентгенографският отговор при подкожно прилаган тоцилизумаб е оценен в двойносляпо, 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 за подкожно приложение 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 за подкожно приложение, 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 за интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR 20 от 60,9 %, ACR 50 от 39,8 % и ACR 70 от 19,7 % за пациенти, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR 20 от 31,5 %, ACR 50 от 12,3 % и ACR 70 от 5,0 %. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като $DAS28 < 2,6$ е наблюдаван при 32,0 % при подкожно приложение и при 4,0 % в 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 рамената 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 рамената 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 рамото на подкожно приложение и 6,54 за рамото на интравенозно приложение, и за скората на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до 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 изходното $\geq 0,3$ единици), е било по-високо за подкожното лечение всяка седмица (58 %) спрямо плацебо (46,8 %). SF-36 (средна промяна в скоростите на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на тоцилизумаб (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

Подкожно приложение

Пациенти със сЮИА

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово изпитване на ФК/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата доза тоцилизумаб за подкожно приложение, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло, като пациентите с тегло ≥ 30 kg (n = 26) получават 162 mg тоцилизумаб всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n = 25) получават 162 mg тоцилизумаб през 10 дни (Q10D; n = 8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n = 17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са лекувани дотогава, а 25 (49 %) са получавали тоцилизумаб интравенозно и са преминали към тоцилизумаб за подкожно приложение на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с тоцилизумаб, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от интравенозно към подкожно лечение, през целия период на изпитването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

Подкожно приложение

Пациенти с пЮИА

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово изпитване на ФК/ФД и безопасността е проведено при педиатрични пациенти с пЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло, като пациентите с тегло ≥ 30 kg (n = 25) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n = 27) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са лекувани дотогава, а 15 (29 %) са получавали интравенозно лечение и са преминали към подкожно лечение на изходно ниво.

Схемите на лечение с подкожен тоцилизумаб съответно със 162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло ≥ 30 kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с тоцилизумаб интравенозно при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб за подкожно приложение подобрява медианата на скората за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани дотогава, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от интравенозно към подкожно лечение, през целия период на изпитването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

Подкожно приложение

Пациенти с ГКА

Клинична ефикасност

Изпитване WA28119 е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза III за доказване на превъзходство, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на тоцилизумаб при пациенти с ГКА.

Двеста петдесет и един (251) пациенти с нововъзникнал или рецидивиращ ГКА са включени и разпределени в едно от четирите рамена на лечение. Изпитването се състои от 52-седмичен заслепен период (Част 1), последван от 104-седмично открито продължение (Част 2). Целта на Част 2 е да се опише дългосрочната безопасност и поддържането на ефикасност след 52 седмици терапия с тоцилизумаб, да се изследва честотата на рецидивирание и нуждата от

терапия след 52 седмици, и да се проучи потенциалния дългосрочен ефект на лекарствения продукт за намаляване на употребата на стероиди.

Сравнявани са две дози тоцилизумаб за подкожно приложение (162 mg всяка седмица и 162 mg през седмица) с две различни контролни групи на плацебо, рандомизирани в съотношение 2:1:1:1.

Всички пациенти получават фонова терапия с глюкокортикоиди (преднизон). Всяка една от групите на лечение с тоцилизумаб и една от групите на плацебо следват предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 26 седмици, докато втората група на плацебо следва предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 52 седмици, което съответства в по-голяма степен на стандартната практика.

Продължителността на терапия с глюкокортикоиди по време на скрининг и преди започване на лечение с тоцилизумаб (или плацебо) е подобна във всичките 4 групи на лечение (вж. Таблица 3).

Таблица 3. Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в изпитване WA28119

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Продължителност (дни)				
Средно (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Медиана	42,0	41,0	41,0	42,0
Мин - Макс	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

s.c. = подкожно

Постигната е първичната крайна точка за ефикасност, оценена чрез процента пациенти, достигнали продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 с тоцилизумаб плюс 26 седмици с преднизон с постепенно намаляване на дозата, в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Постигната е и основната вторична крайна точка за ефикасност, основаваща се също на процента пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, при сравняване на тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Статистически значимо превъзходство на ефекта от лечението е наблюдавано в полза на тоцилизумаб в сравнение с плацебо при достигане на продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 при тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата и с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата.

Процентът пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, е показан в Таблица 4.

Вторични крайни точки

Оценката на времето до първо активиране на ГКА показва значимо по-нисък риск от обостряне в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, както и в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение през седмица в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици (когато се сравняват при ниво на значимост от 0,01). Тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично показва също и клинично значимо намаление на риска от активиране в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици при пациенти, включени в изпитването с рецидивиращ ГКА, както и при пациентите с ново начало на заболяването (Таблица 4).

Кумулативна глюкокортикоидна доза

Кумулативната доза преднизон на седмица 52 е значимо по-ниска в двете групи с тоцилизумаб в сравнение с двете групи на плацебо (Таблица 4). В отделен анализ на пациентите, които получават спасителна терапия с преднизон за лечение на активиран ГКА по време на първите 52 седмици, кумулативната доза на преднизон варира значително. Медианата на дозите при пациентите на спасителна терапия в групите с тоцилизумаб веднъж седмично и през седмица е съответно 3 129,75 mg и 3 847 mg. И двете са значително по-ниски в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, съответно 4 023,5 mg и 5 389,5 mg.

Таблица 4. Резултати за ефикасност от изпитване WA28119

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Първична крайна точка				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)****				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00 ; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
Основна вторична крайна точка				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Некоригирана разлика в процентите (99,5 % CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 ; 58,81)	35,41 %** (10,41 ; 60,41)

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Други вторични крайни точки				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11 ; 0,46)	0,28** (0,12 ; 0,66)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18 ; 0,82)	0,48 (0,20 ; 1,16)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 ; 0,61)	0,42 (0,14 ; 1,28)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13 ; 1,00)	0,67 (0,21 ; 2,10)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 ; 0,70)	0,20*** (0,05 ; 0,76)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14 ; 1,32)	0,35 (0,09 ; 1,42)
Кумулативна доза глюкокортикоид (mg) <i>медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26²)</i>	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
<i>медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52²)</i>	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Експлораторни крайни точки				
Годишна честота на рецидивирание, седмица 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Средно (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (праг на значимост при първичните и основните вторични тестове за превъзходство)

*** Описателна р-стойност < 0,005

**** Активиране: рецидив на признаците и симптомите на ГКА и/или ESR $\geq$ 30 mm/час – налага се повишение на дозата на преднизон

Ремисия: липса на активиране и нормализиране на CRP

Продължителна ремисия: ремисия от седмица 12 до седмица 52 – Пациентите трябва да спазват определеното в протокола постепенно намаляване на дозата на преднизон

¹ анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

² р-стойностите са определени, като е използван анализ на Van Elteren за непараметрични данни

[§] статистически анализи не са извършвани

N/A = Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

s.c. = подкожно

Резултати, свързани с качеството на живот

В изпитване WA28119 резултатите от SF-36 са разделени на сборни скорове по физически и психически компоненти (съответно PCS и MCS). Средната промяна на PCS от изходното ниво до седмица 52 е по-висока (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 4,10; 2,76] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици; -0,28, плацебо плюс 52 седмици; -1,49], въпреки че само сравнението между групата с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (5,59, 99 % CI: 8,6, 10,32) показва статистически значима разлика ($p = 0,0024$). При MCS средната промяна от изходното ниво до седмица 52 за двете групи с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 7,28, 6,12] е по-високо от групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата [2,84] (въпреки че разликата не е статистически значима [$p = 0,0252$ при приложение веднъж седмично, $p = 0,1468$ при приложение през седмица]) и е подобна в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата [6,67].

Глобалната оценка на пациента за активността на заболяването е оценена по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) от 0 - 100 mm. Средната промяна на глобалната оценка на пациента по VAS от изходното ниво до седмица 52 е по-ниска (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно -19,0, -25,3] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици -3,4, плацебо плюс 52 седмици -7,2], въпреки че само тоцилизумаб с приложение през седмица плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата показва статистически значима разлика в сравнение с плацебо [плацебо плюс 26 седмици с постепенно намаляване на дозата $p = 0,0059$ и плацебо плюс 52 седмици с постепенно намаляване на дозата $p = 0,0081$].

Промяната на скоровете FACIT-Fatigue от изходното ниво до седмица 52 е изчислена за всички групи. Средната [SD] промяна на скоровете е, както следва: тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 5,61 [10,115], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 седмици 0,26 [10,702] и плацебо плюс 52 седмици -1,63 [6,753].

Промяната на скоровете EQ5D от изходното ниво до седмица 52 са тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 0,10 [0,198], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 седмици 0,07 [0,293] и плацебо плюс 52 седмици -0,02 [0,159].

По-високи скорове означават подобрение и на FACIT-Fatigue, и на EQ5D.

Интравенозно приложение

Пациенти с РА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови изпитвания. Изпитванията I-V са включвали пациенти ≥ 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 изпитването, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + МТХ, 86 %, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали ACR 20 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 5). 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 отворените 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 скор 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 ($\text{DAS28} < 2,6$), 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 $\text{DAS28} < 2,6$ 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 5. ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани изпитвания (% пациенти)

	Изпитване I AMBITION		Изпитване II LITHE		Изпитване III OPTION		Изпитване IV TOWARD		Изпитване V RADIATE	
Седмица	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 ПБО + 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 ACR 70 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 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 6).

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-Genant 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 6. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

	ПБО + MTX (+ TCZ от седмица 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX 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

MTX - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

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

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

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 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 MTX (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 тоцилизумаб, 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 MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (-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 двойнослепо изпитване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към MTX или при които продължителното лечение с MTX се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с MTX). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна инфузия тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна 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 7).

Таблица 7. Резултати за ефикасност при изпитване VI (W19924)

	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
ACR 20 отговор, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 отговор, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 отговор, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-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.

i.v. = интравенозно

s.c. = подкожно

ADA = адалимумаб

TCZ = тоцилизумаб

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 реакции са в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и нежеланите 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 % спрямо 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 реакции (вж. Таблица 1).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тоцилизумаб се характеризира с нелинейно елиминиране, което е комбинация от линеен клирънс и елиминиране по Michaelis-Menten. Нелинейната част на елиминирането води до повишаване на експозицията, която е по-голяма от пропорционалната на дозата. Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Поради зависимостта на тоталния клирънс от серумните концентрации на тоцилизумаб полуживотът на тоцилизумаб също зависи от концентрацията и варира според нивото на серумните концентрации. Популационните фармакокинетични анализи във всяка популация пациенти,

изследвани досега, не показва връзка между привидния клирънс и наличието на антилекарствени антитела.

Интравенозно приложение

Пациенти с РА

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) = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, минимална концентрация ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ и максимална концентрация ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, 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 $\geq 100 \text{ kg}$, прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$; $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, и $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$ 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, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с $> 800 \text{ mg}$ тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб е зависим 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/час. 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 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

Пациенти с РА

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 162 mg всяка седмица, прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC1 седмица, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$, и $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. 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 162 mg през седмица прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC2 седмица, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно $3\,430 \pm 2\,660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$, и $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. 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, в зависимост от концентрацията привиден $t_{1/2}$ е до 13 дни за 162 mg всяка седмица и 5 дни за 162 mg през седмица при пациенти с РА в стационарно състояние.

Подкожно приложение

Пациенти със сЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Има ограничени данни относно експозицията след подкожно приложение на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА под 2-годишна възраст с телесно тегло под 10 kg. При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите със сЮИА трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg (вж. точка 4.2).

Таблица 8. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg QW $\geq$ 30 kg	162 mg Q2W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 $\pm$ 46.2	134 $\pm$ 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 $\pm$ 35.6	65,9 $\pm$ 31,3
C _{mean} (µg/ml)	91,3 $\pm$ 40.4	101 $\pm$ 43,2
Кумулационна C _{max}	3,66	1,88
Кумулационна C _{min}	4,39	3,21
Кумулационна C _{mean} or AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

След подкожно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение при пациенти със сЮИА е 95 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти със сЮИА централният обем на разпределение е 1,87 l, периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,01 l.

Елиминиране

Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 5,7 ml/час при педиатрични пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит. След подкожно приложение ефективното t_{1/2} на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 14 дни за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W по време на интервал на дозиране в стационарно състояние.

Подкожно приложение

Пациенти с пЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 9. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg Q3W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{avg} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Кумуляционна C _{max}	1,72	1,32
Кумуляционна C _{min}	3,58	2,08
Кумуляционна C _{mean} or AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

След интравенозно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 при дозата 10 mg/kg (телесто тегло < 30 kg) и към седмица 16 при дозата 8 mg/kg (телесно тегло $\geq$ 30 kg). След подкожно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg подкожно Q2W и Q3W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение при пациенти с пЮИА е 96 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти с пЮИА централният обем на разпределение е 1,97 l, периферният обем на разпределение е 2,03 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,0 l

Елиминиране

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с пЮИА показва въздействие на телесния размер върху линейния клирънс, така че трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 9).

След подкожно приложение ефективното t_{1/2} на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg подкожно Q3W) и до 7 дни при пациентите $\geq$ 30 kg (162 mg подкожно Q2W) по време на интервал на дозиране в стационарно състояние. След интравенозно приложение тоцилизумаб се подлага на двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линеятният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,25 ml/час. Зависимият от концентрацията нелинеен клирънс 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.

Подкожно приложение

Пациенти с ГКА

ФК на тоцилизумаб при пациенти с ГКА е определена, като е използван популационен ФК модел с анализ на набор от данни, получени от 149 пациенти с ГКА, лекувани със 162 mg подкожно веднъж седмично или със 162 mg подкожно през седмица. Разработеният модел има същата структура, като популационния ФК модел, разработен по-рано, основаващ се на данни от пациенти с РА (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Прогнозни средни стойности $\pm$ SD на ФК показатели в стационарно състояние след подкожно приложение при ГКА

ФК показател на тоцилизумаб	Подкожно	
	162 mg през седмица	162 mg веднъж седмично
C _{max} (µg/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C _{trough} (µg/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C _{mean} (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
C _{max} при кумулиране	2,18	8,88
C _{trough} при кумулиране	5,61	9,59
C _{mean} или AUC _τ при кумулиране *	2,81	10,91

*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

Профилът в стационарно състояние след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е почти платовиден, с много малки флуктуации между най-ниските и най-високите стойности, докато при приложение на тоцилизумаб през седмица има значителни флуктуации. Приблизително 90 % от стационарното състояние (AUC_τ) е достигнато към седмица 14 в групите с приложение през седмица и към седмица 17 в групите с приложение веднъж седмично.

Въз основа на настоящото охарактеризиране на ФК, най-ниската концентрация на тоцилизумаб в стационарно състояние е с 50% по-висока в тази популация в сравнение със средните концентрации, получени от голям набор от данни при популацията с РА. Причините за възникване на тези разлики са неизвестни. ФК разлики не се съпровождат от изразени разлики във ФД показатели, така че клиничното значение е неизвестно.

При пациенти с ГКА се наблюдава по-висока експозиция при лица с по-ниско телесно тегло. При схема на прилагане 162 mg седмично, C_{avg} в стационарно състояние е с 51 % по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. При схема на прилагане 162 mg през седмица, C_{avg} в стационарно състояние е със 129% по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. Данните при пациенти с тегло над 100 kg са ограничени (n = 7).

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с ГКА, t_{1/2} на абсорбция е около 4 дни.

Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на T_{max} е 3 дни след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично и 4,5 дни след приложение на тоцилизумаб през седмица.

Разпределение

При пациенти с ГКА, обемът на разпределение в централния компартимент е 4,09 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,37 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,46 l.

Елиминиране

Тоталният клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,7 ml/час при пациентите с ГКА.

При пациенти с ГКА ефективното t_{1/2} на тоцилизумаб в стационарно състояние варира между 18,3 и 18,9 дни при схема на прилагане 162 mg веднъж седмично и между 4,2 и 7,9 дни при схема на прилагане 162 mg през седмица. При високи серумни концентрации, когато тоталният

клирънс на тоцилизумаб е доминиран от линеен клирънс, от изчисления на популационните показатели, е получено ефективно $t_{1/2}$ приблизително 32 дни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е провеждано формално изпитване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ при изпитванията на РА и ГКА са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс въз основа на формулата на Cockcroft-Gault) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Приблизително една трета от пациентите в изпитването с ГКА имат умерена степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (изчислен креатининов клирънс от 30-59 ml/min). Не се забелязва повлияване върху експозицията на тоцилизумаб при тези пациенти.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано формално изпитване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Възраст, пол и етническа принадлежност

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА и ГКА показват, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациенти със сЮИА и пЮИА потвърждават, че телесният размер е единствената ковариата, която оказва осезаем ефект върху фармакокинетиката на тоцилизумаб, включително елиминиране и абсорбция, поради тази причина трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблицы 8 и 9).

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, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани изпитвания 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 изпитване за токсичност при маймуни *syngolus* 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 изпитване за хронична токсичност при маймуни *syngolus* и не се засяга репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *syngolus* 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 (за корекция на pH)

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат (за корекция на pH)

L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид

L-метионин

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липсата на изпитвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C–8°C). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска.

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

Датата и часът на изваждане на опаковката от хладилника трябва да се запишат на картонената опаковка. Изхвърлете спринцовката, ако е била оставена извън хладилник за повече от 2 седмици. Не използвайте външни източници на топлина, като гореща вода, за затопляне на предварително напълнената спринцовка.

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. Спринцовката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарствения продукт и запусване 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 този лекарствен продукт, ако е мътен 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

8. НОМЕРА 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.
Дата на последно подновяване: 25 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

RoActemra е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло срещу човешки имуноглобулин подклас G1 (IgG1).

Помощно вещество с известно действие

Всяка предварително напълнена писалка със 162 mg/0,9 ml съдържа 0,18 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка (АСТPen)

Безцветен до бледожълт разтвор с pH of 5,5 - 6,5 и осмолалитет 200 - 372 mOsm/kg.

.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит (РА)

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

- лечение на тежък, активен и прогресиращ 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.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)

RoActemra е показан за лечение на активен сЮИА при пациенти на възраст 12 и повече години, които са се повлияли недостатъчно от предшестваща терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) и системни кортикостероиди.

RoActemra може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX е неподходящо) или в комбинация с MTX.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

RoActemra в комбинация с МТХ е показан за лечение на пЮИА (с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 12 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с МТХ. RoActemra може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължително лечение с МТХ не е подходящо.

Гигантоклетъчен артериит (ГКА)

RoActemra е показан за лечение на ГКА при възрастни пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Тоцилизумаб за подкожно приложение се прилага с предварително напълнена писалка за еднократка употреба. Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва при пациенти < 12 години, поради потенциален риск от интрамускулно инжектиране предвид по-тънкия слой подкожна тъкан.

Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран медицински специалист. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира този лекарствен продукт само ако лекарят определи, че това е подходящо, пациентът или родителят/настойникът приема да се подлага на необходимите медицински контролни прегледи и е обучен на правилната техника на инжектиране.

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб интравенозно към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза по времето на следващата планирана интравенозна доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

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

Трябва да се прецени дали пациентът или неговият/нейният родител/настойник са подходящи да извършат подкожното приложение при домашни условия. Пациентите или родителят/настойникът трябва да се инструктират да информират медицинския специалист преди приложение на следващата доза, ако се появят симптоми на алергична реакция. Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми на сериозни алергични реакции (вж. точка 4.4).

Дозировка

Пациенти с РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от тоцилизумаб интравенозна форма на тоцилизумаб 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.

Пациенти с ГКА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично в комбинация с курс глюкокортикоиди с постепенно понижаване на дозата. Този лекарствен продукт може да се използва самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите.

Монотерапия с тоцилизумаб не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вж. точка 4.4).

Поради хроничното естество на ГКА, лечение с продължителност повече от 52 седмици трябва да се ръководи от активността на заболяването, преценката на лекаря и избора на пациента.

Пациенти с РА и ГКА

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под $2 \times 10^9/\text{l}$.

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

- Нисък брой тромбоцити

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

Пациенти с РА и ГКА

Пропуснатата доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на тоцилизумаб 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 тоцилизумаб 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

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб лекарствена форма за подкожно приложение при деца от раждането до под 1 година не са установени. Липсват данни.

Промяна на дозата трябва да се основава само на съответната промяна в теглото на пациента с времето. Тоцилизумаб може да се прилага самостоятелно или в комбинация с МТХ.

Пациенти със сЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст 12 и повече години е подкожно 162 mg веднъж седмично при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg, или подкожно 162 mg веднъж на всеки 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на педиатрични пациенти < 12-годишна възраст.

При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg.

Пациенти с пЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти над 12-годишна възраст е подкожно 162 mg веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо от или равно на 30 kg, или подкожно 162 mg веднъж на 3 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на педиатрични пациенти < 12-годишна възраст.

Пациенти със сЮИА и пЮИА

Корекции на дозата поради лабораторни отклонения

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарствени продукти трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или 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	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. При персистиращо увеличение в тази граница приложението на тоцилизумаб се прекъсва до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5 x ULN	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се приложението на RoActemra до < 3 x ULN и се следват горните препоръки при > 1 до 3 x ULN.
> 5 x ULN	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Нисък брой на тромбоцитите

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо. Прекъсва се приложението на тоцилизумаб. Когато броят на тромбоцитите е $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, лечението се подновява.
< 50	Прекратява се тоцилизумаб. Решението за прекратяване на лечението при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Намаляването на честотата на приложение на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти със сЮИА или пЮИА.

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

Наличните данни при интравенозната форма показват, че клинично подобрение се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрение в рамките на този период от време.

Пропуснатата доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с тоцилизумаб в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациент пропусне подкожната инжекция с тоцилизумаб, която се прилага веднъж на всеки 2 седмици, в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза незабавно, а следващата доза на следващия планиран ден.

Ако пациент с пЮИА пропусне подкожна инжекция с тоцилизумаб в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да приеме пропуснатата доза веднага щом си спомни и да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациент пропусне приложението на подкожна инжекция на тоцилизумаб с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си я инжектира, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират този лекарствен продукт, ако лекарят прецени, че е подходящо. Общото съдържание (0,9 ml) на предварително напълнената писалка 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 писалка не трябва да се разклаща.

Подробни указания за приложението на RoActemra в предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност 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

Формата на RoActemra за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение.

RoActemra за подкожно приложение не е предназначен за приложение при деца със сЮИА с тегло под 10 kg.

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Всички показания

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Не трябва да се започва лечение при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на този лекарствен продукт 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 имunosupресивни средства, като тоцилизумаб, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради 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 (което включва по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които може да не могат да обяснят добре своите симптоми) и родителите/настойците на пациенти със сЮИА или 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, всички пациенти трябва да бъдат прегледвани за латентна туберкуозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на лечение. 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 и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с този лекарствен продукт 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 пациенти, лекувани с тоцилизумаб, (вж. точка 4.8). Този лекарствен продукт 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 тоцилизумаб (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 тоцилизумаб трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо лечение и терапията трябва да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, 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).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано за преходно или интермитентно повишение на чернодробните трансминази в лека до умерена степен (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарствени продукти (напр. МТХ) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително за билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на лечение. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

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

При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/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, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на

нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, лечението 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 тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение 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 тоцилизумаб.

При пациенти с РА и ГКА 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.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. 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 всички пациенти трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението. 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 тоцилизумаб 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. Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. Дългосрочните оценки на безопасността продължават.

Ваксинации

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с този лекарствен продукт, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено изпитване възрастни пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено педиатрични пациенти или пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на

лечение. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията трябва да бъде в съответствие с 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на този лекарствен продукт с други биологични средства.

Пациенти с ГКА

Монотерапия с тоцилизумаб не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви, тъй като ефикасността при тези условия не е установена. Глюкокортикоиди трябва да се прилагат според преценката на медицински специалист и практическите ръководства.

Пациенти със сЮИА

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

Полисорбат 80 (Е 433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка със 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Известните алергии на пациентите трябва да се вземат предвид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Изпитвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на MTX, НСПВС или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията 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.

Изпитвания *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 изпитване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) 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 CYP450

3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), 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 CYP450 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 изпитване 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 преустанови кърменето или да се спре употребата/не се приложи терапията с RoActemra, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението 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, напр. възможно е да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е получен от 4 510 пациенти, с експозиция на тоцилизумаб в клинични изпитвания; повечето от тези пациенти участват в изпитвания с РА при възрастни ($n = 4\,009$), а останалият опит идва от изпитвания с ГКА ($n = 149$), пЮИА ($n = 240$) и сЮИА ($n = 112$). Профилът на безопасност на тоцилизумаб при тези показания остава подобен и не се отличава.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клиничните изпитвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални изпитвания, са изброени в Таблица 1 и са представени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория за честота се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Списък на нежеланите реакции, възникнали при пациенти, лекувани с тоцилизумаб

СОК по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини				
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия			
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) ^{1, 2, 3}	
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия		
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване			
Нарушения на очите		Конюнктивит			
Съдови нарушения		Хипертония			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея			

СОК по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини				Много редки
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва		
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница	Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson ³	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране	Периферен оток, реакции на свръхчувствителност			
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общ билирубин*			

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

¹ Вижте точка 4.3

² Вижте точка 4.4

³ Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана при контролирани клинични изпитвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на тоцилизумаб по време на клиничните изпитвания.

Описание на избрани нежелани реакции (подкожно приложение)

Пациенти с РА

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойнослепо, контролирано, многоцентрово клинично изпитване SC-I. SC-I е изпитване за не по-малка ефикасност, което сравнява ефикасността и безопасността при 162 mg, прилагани всяка седмица, спрямо 8 mg/kg интравенозно при 1 262 пациенти с РА. Всички пациенти са получавали фоново 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 рамената на подкожно приложение е наблюдавана по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране, в сравнение с подкожните инжекции на плацебо в рамената 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 лечението.

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. Един пациент е бил позитивен за IgE изотип (0,2 %).

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 положителни антитела срещу тоцилизумаб, от които шест (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.

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.

Пациенти със сЮИА

Профилът на безопасност при подкожно приложение на $\geq$ е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка 4.8).

Инфекции

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб подкожно, е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране (ISR)

В изпитването с подкожно приложение (WA28118) общо 41,2 % (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към подкожен тоцилизумаб. Най-честите ISR са еритем, сърбеж, болка и оток на мястото на инжектиране. Повечето съобщени ISR са събития от степен 1, а всички съобщени ISR не са сериозни и нито една не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

Имуногенност

В изпитването с подкожно приложение (WA28118) 46 от 51 (90,2 %) пациенти, изследвани за анти-тоцилизумаб антитела на изходно ниво, имат най-малко един резултат от скринингов тест след изходното ниво. Нито един пациент не е развил положителни анти-тоцилизумаб антитела след изходно ниво.

Лабораторни отклонения

В 52-седмичното открито изпитване с подкожно приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 23,5 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Понижение на броя на тромбоцитите до под $100 \times 10^3/\mu l$ възниква при 2 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,8 % и 4,0 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно.

Липидни показатели

В 52-седмичното открито изпитване с подкожно приложение (WA28118) 23,4 % и 35,4 % от пациентите получават повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност при тоцилизумаб за подкожно приложение е оценяван също при 52 педиатрични пациенти с пЮИА. Общата експозиция на пациентите на тоцилизумаб в цялата популация с експозиция с пЮИА е 184,4 пациентогодини за интравенозно приложение и 50,4 пациентогодини за подкожно приложение на тоцилизумаб. Като цяло, профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите с пЮИА, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб с изключение на ISR (вж. Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след подкожни инжекции в сравнение с възрастните с РА.

Инфекции

В изпитването с подкожно приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб, подкожно, е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с интравенозен тоцилизумаб.

Реакции на мястото на инжектиране

Общо 28,8 % (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб подкожно. Тези ISR възникват при 44 % от пациентите ≥ 30 kg в сравнение с 14,8 % от пациентите под 30 kg. Най-честите ISR са еритем, оток, хематом, болка и сърбеж на мястото на инжектиране. Всички съобщени ISR са несериозни събития от степен 1 и нито една ISR не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

Имуногенност

В изпитването с подкожно приложение 5,8 % [3/52] от пациентите са развили положителни неутрализиращи анти-тоцилизумаб антитела без развитие на сериозна или клинично значима реакция на свръхчувствителност. От тези 3 пациенти 1 впоследствие се е оттеглил от изпитването. Не е наблюдавана корелация между развитието на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Лабораторни отклонения

По време на рутинното лабораторно проследяване в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 15,4 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,6 % и 3,8 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение, не е получил понижение на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Липидни показатели

В изпитването с подкожно приложение 14,3 % и 12,8 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в изпитването.

Пациенти с ГКА

Безопасността на тоцилизумаб за подкожно приложение е изследвана в едно изпитване фаза III (WA28119) при 251 пациенти с ГКА. Общата продължителност в пациентогодини в цялата популация с експозиция на тоцилизумаб е 138,5 пациентогодини по време на 12-месечната двойнослеп, плацебо-контролирана фаза на изпитването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вж. Таблица 1).

Инфекции

Честотата на инфекции/събития на сериозни инфекции е сходна между групата с приложение на тоцилизумаб веднъж седмично (200,2/9,7 събития на 100 пациентогодини) спрямо групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (156,0/4,2 събития на 100 пациентогодини) и плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (210,2/12,5 събития на 100 пациентогодини).

Реакции на мястото на инжектиране

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично общо 6 % (6/100) от пациентите съобщават нежелана реакция, възникнала на мястото на подкожното инжектиране. Не се съобщава за реакция на мястото на инжектиране като сериозно нежелано събитие или събитие, което налага преустановяване на лечението.

Имуногенност

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично един пациент (1,1 %, 1/95) е развил положителни неутрализиращи анти- тоцилизумаб антитела, макар и не от изотип IgE. Този пациент не е развил реакция на свръхчувствителност или реакция на мястото на инжектирането.

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ при 4 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично. Това не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб един пациент (1 %, 1/100) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е имал еднократно преходно понижение на броя на тромбоцитите до $< 100 \times 10^3/\mu l$, без свързани с това събития на кръвене. Понижение на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Повишение на чернодробните трансминази

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ при 3 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб RoActemra веднъж седмично в сравнение с 2 % в групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата и при нито един в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата. Повишение на AST $> 3 \text{ ULN}$ е настъпило при 1 % от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично, в сравнение с нито един пациент в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

Липидни показатели

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб, 34 % от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), като 15 % са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично.

Описание на избрани нежелани реакции (интравенозно приложение)

Пациенти с РА

Безопасността на тоцилизумаб е проучена в 5 двойнослепи контролирани изпитвания фаза III и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Цялата контролна популация включва всички пациенти от двойнослепите фази на всяко основно изпитване от рандомизиране или до първа промяна на схемата на лечение, или до достигане на две години. Контролният период в 4 от изпитванията е 6 месеца и , а в 1 изпитване и до 2 години. В двойнослепите контролирани изпитвания 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/други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Цялата популация с експозиция включва всички пациенти, които са получили поне една доза тоцилизумаб по време на двойно-слепия контролиран период или през откритите разширени фази на изпитванията. От 4 009 пациенти в тази популация, 3 577 са лекувани в продължение най-малко на 6 месеца, 3 296 в продължение най-малко на една година, 2 806 са лекувани в продължение най-малко на 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

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 дългосрочна експозиция, общата честота на инфекции с тоцилизумаб 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 дългосрочна 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, кокцидиомикоза и *pneumocystis jirovecii*,

пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се и 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 летален 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 дългосрочна експозиция общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

Реакции, свързани с 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 4 009 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 4 009 пациенти (1,4 %), лекувани 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 анафилаксия с летален изход по време на лечение с тоцилизумаб интравенозно (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.

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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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 кръвене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 лекарствени продукти (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. По време на двойнослепия 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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна 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 тоцилизумаб 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 двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на липидните показатели остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични изпитвания.

Кожни реакции

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

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 тоцилизумаб. 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 плеiotропен 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 острия 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 при РА е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид А (SAA) и фибриногена. В съответствие с ефекта върху острия 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 на лечение намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

В клиничното изпитване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижение на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. 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 РА и ГКА се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Подкожно приложение

Пациенти с РА

Клинична ефикасност

Ефикасността на подкожно прилаган тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА и рентгенографския отговор, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, 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 фоново 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 на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж 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 2.

Таблица 2. ACR отговор при изпитване SC-I (% пациенти) на 24-та седмица

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg всяка седмица + БМАРЛ n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + БМАРЛ n = 537
ACR 20 седмица 24	69,4 %	73,4 %
Средна разлика (95 % CI)	-4,0 (-9,2 ; 1,2)	
ACR 50 седмица 24	47,0 %	48,6 %
Средна разлика (95 % CI)	-1,8 (-7,5 ; 4,0)	
ACR 70 седмица 24	24,0 %	27,9 %
Средна разлика (95 % CI)	-3,8 (-9,0 ; 1,3)	

БМАРЛ = болест-модифициращи антиревматични лекарства

TCZ = тоцилизумаб

i.v. = интравенозно

s.c. = подкожно

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 рамената 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 рамена на лечение и подобен процент пациенти са постигнали клинична ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6) в рамената на подкожно (38,4 %) и интравенозно (36,9 %) приложение.

Рентгенографски отговор

Рентгенографският отговор при подкожно прилаган тоцилизумаб е оценен в двойносляпо, 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 за подкожно приложение 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 за подкожно приложение, 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 за интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR 20 от 60,9 %, ACR 50 от 39,8 % и ACR 70 от 19,7 % за пациенти, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR 20 от 31,5 %, ACR 50 от 12,3 % и ACR 70 от 5,0 %. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като $DAS28 < 2,6$ е наблюдаван при 32,0 % при подкожно приложение и при 4,0 % в 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 рамената 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 рамото на подкожно приложение и 6,54 за групата на интравенозно приложение, и за скората на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до 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 изходното $\geq 0,3$ единици) е било по-високо за подкожно лечение всяка седмица (58 %) спрямо плацебо (46,8 %). SF-36 (средна промяна в скоростите на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на тоцилизумаб (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

Подкожно приложение

Пациенти със сЮИА

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово изпитване на ФК/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло, като пациентите с тегло ≥ 30 kg (n = 26) получават 162 mg тоцилизумаб всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n = 25) получават 162 mg тоцилизумаб през 10 дни (Q10D; n = 8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n = 17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са лекувани дотогава, а 25 (49 %) са получавали тоцилизумаб интравенозно и са преминали към тоцилизумаб за подкожно приложение на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с тоцилизумаб, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от интравенозно към подкожно лечение, през целия период на изпитването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

Подкожно приложение

Пациенти с пЮИА

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово изпитване на ФК/ФД и безопасността е проведено при педиатрични пациенти с пЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата доза тоцилизумаб за подкожно приложение, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло, като пациентите с тегло ≥ 30 kg (n=25) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n=27) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са лекувани дотогава, а 15 (29 %) са получавали интравенозно и са преминали към подкожно лечение на изходно ниво.

Схемите на лечение с подкожен тоцилизумаб съответно със 162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло ≥ 30 kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с тоцилизумаб интравенозно при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб за подкожно приложение подобрява медианата на скората за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани дотогава, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от интравенозно лечение към подкожно, през целия период на изпитването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

Подкожно приложение

Пациенти с ГКА

Клинична ефикасност

Изпитване WA28119 е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза III за доказване на превъзходство, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на тоцилизумаб при пациенти с ГКА.

Двеста петдесет и един (251) пациенти с нововъзникнал или рецидивиращ ГКА са включени и разпределени в едно от четирите рамена на лечение. Изпитването се състои от 52-седмичен заслепен период (Част 1), последван от 104-седмично открито продължение (Част 2). Целта на Част 2 е да се опише дългосрочната безопасност и поддържането на ефикасност след 52 седмици терапия с тоцилизумаб, да се изследва честотата на рецидивирание и нуждата от

терапия след 52 седмици, и да се проучи потенциалния дългосрочен ефект на лекарствения продукт за намаляване на употребата на стероиди.

Сравнявани са две дози тоцилизумаб за подкожно приложение (162 mg всяка седмица и 162 mg през седмица) с две различни контролни групи на плацебо, рандомизирани в съотношение 2:1:1:1.

Всички пациенти получават основна терапия с глюкокортикоиди (преднизон). Всяка една от групите на лечение с тоцилизумаб, и една от групите на плацебо следват предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 26 седмици, докато втората група на плацебо следва предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 52 седмици, което съответства в по-голяма степен на стандартната практика.

Продължителността на терапия с глюкокортикоиди по време на скрининг и преди започване на лечение с тоцилизумаб (или плацебо) е подобна във всичките 4 групи на лечение (вж. Таблица 3).

Таблица 3. Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в изпитване WA28119

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Продължителност (дни)				
Средно (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Медиана	42,0	41,0	41,0	42,0
Мин - Макс	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

s.c. = подкожно

Постигната е първичната крайна точка за ефикасност, оценена чрез процента пациенти, достигнали продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 с тоцилизумаб плюс 26 седмици с преднизон с постепенно намаляване на дозата, в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Постигната е и основната вторична крайна точка за ефикасност, основаваща се също на процента пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, при сравняване на тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Статистически значимо превъзходство на ефекта от лечението е наблюдавано в полза на тоцилизумаб в сравнение с плацебо при достигане на продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 при тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата и с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата.

Процентът пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, е показан в Таблица 4.

Вторични крайни точки

Оценката на времето до първо активиране на ГКА показва значимо по-нисък риск от обостряне в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично в сравнение с групите на

плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, както и в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение през седмица в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици (когато се сравняват при ниво на значимост от 0,01). Тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично показва също и клинично значимо намаление на риска от активиране в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици при пациенти, включени в изпитването с рецидивиращ ГКА, както и при пациентите с ново начало на заболяването (Таблица 4).

Кумулативна глюкокортикоидна доза

Кумулативната доза преднизон на седмица 52 е значимо по-ниска в двете групи с тоцилизумаб в сравнение с двете групи на плацебо (Таблица 4). В отделен анализ на пациентите, които получават спасителна терапия с преднизон за лечение на активиран ГКА по време на първите 52 седмици, кумулативната доза на преднизон варира значително. Медианата на дозите при пациентите на спасителна терапия в групите с тоцилизумаб веднъж седмично и през седмица е съответно 3 129,75 mg и 3 847 mg. И двете са значително по-ниски в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, съответно 4 023,5 mg и 5 389,5 mg.

Таблица 4. Резултати за ефикасност от изпитване WA28119

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Първична крайна точка				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)****				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Некоригирана разлика в процентите (99,5 % CI)	N/A	N/A	42 %* (18,00 ; 66,00)	39,06 %* (12,46 ; 65,66)
Основна вторична крайна точка				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Некоригирана разлика в процентите (99,5 % CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89 ; 58,81)	35,41 %** (10,41 ; 60,41)

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 51	Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 100	Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата n = 49
Други вторични крайни точки				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11 ; 0,46)	0,28** (0,12 ; 0,66)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18 ; 0,82)	0,48 (0,20 ; 1,16)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09 ; 0,61)	0,42 (0,14 ; 1,28)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13 ; 1,00)	0,67 (0,21 ; 2,10)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 ; 0,70)	0,20*** (0,05 ; 0,76)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99 % CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14 ; 1,32)	0,35 (0,09 ; 1,42)
Кумулативна доза глюкокортикоид (mg) медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Експлораторни крайни точки				
Годишна честота на рецидивирание, седмица 52 [§]				
Средно (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (праг на значимост при първичните и основните вторични тестове за превъзходство)

*** Описателна p-стойност ≤ 0,005

**** Активиране: рецидив на признаците и симптомите на ГКА и/или ESR ≥ 30 mm/час – налага се повишение на дозата на преднизон

Ремисия: липса на активиране и нормализиране на CRP

Продължителна ремисия: ремисия от седмица 12 до седмица 52 – Пациентите трябва да спазват определеното в протокола постепенно намаляване на дозата на преднизон

¹ анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

² p-стойностите са определени, като е използван анализ на Van Elteren за непараметрични данни

[§] статистически анализи не са извършвани

N/A = Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

s.c. = подкожно

Резултати, свързани с качеството на живот

В изпитване WA28119 резултатите от SF-36 са разделени на сборни скорове по физически и психически компоненти (съответно PCS и MCS). Средната промяна на PCS от изходното ниво до седмица 52 е по-висока (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 4,10; 2,76] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици; -0,28, плацебо плюс 52 седмици; -1,49], въпреки че само сравнението между групата с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (5,59, 99 % CI: 8,6, 10,32) показва статистически значима разлика ($p = 0,0024$). При MCS средната промяна от изходното ниво до седмица 52 за двете групи с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 7,28, 6,12] е по-високо от групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата [2,84] (въпреки че разликата не е статистически значима [$p = 0,0252$ при приложение веднъж седмично, $p = 0,1468$ при приложение през седмица]) и е подобна в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата [6,67].

Глобалната оценка на пациента за активността на заболяването е оценена по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) от 0-100 mm. Средната промяна на глобалната оценка на пациента по VAS от изходното ниво до седмица 52 е по-ниска (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно -19,0, -25,3] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици -3,4, плацебо плюс 52 седмици -7,2], въпреки че само тоцилизумаб с приложение през седмица плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата показва статистически значима разлика в сравнение с плацебо [плацебо плюс 26 седмици с постепенно намаляване на дозата $p = 0,0059$ и плацебо плюс 52 седмици с постепенно намаляване на дозата $p = 0,0081$].

Промяната на скоровете FACIT-Fatigue от изходното ниво до седмица 52 е изчислена за всички групи. Средната [SD] промяна на скоровете е, както следва: тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 5,61 [10,115], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 седмици 0,26 [10,702] и плацебо плюс 52 седмици -1,63 [6,753].

Промяната на скоровете EQ5D от изходното ниво до седмица 52 са тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 0,10 [0,198], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 седмици 0,07 [0,293] и плацебо плюс 52 седмици -0,02 [0,159].

По-високи скорове означават подобрение и на FACIT-Fatigue, и на EQ5D.

Интравенозно приложение

Пациенти с РА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови изпитвания. Изпитванията I-V са включвали пациенти ≥ 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 ACR 20 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 5). 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 отворени 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 скор 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 5. ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани изпитвания (% пациенти)

	Изпитване I AMBITION		Изпитване II LITHE		Изпитване III OPTION		Изпитване IV TOWARD		Изпитване V RADIATE	
Седмица	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 ПБО + 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 ACR 70 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 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 6).

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 6. Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

	ПБО + MTX (+ TCZ от седмица 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX 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

MTX - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

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

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

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 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 MTX (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 тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване II подобренето 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 MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (-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 двойнослепо изпитване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към MTX или при които продължителното лечение с MTX се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с MTX). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна 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 7).

Таблица 7. Резултати за ефикасност при изпитване VI (WAI9924)

	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
ACR 20 отговор, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 отговор, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 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.

i.v. = интравенозно

s.c. = подкожно

ADA = адалимумаб

TCZ = тоцилизумаб

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 реакции са в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и нежеланите 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 % спрямо 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 тоцилизумаба е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани реакции (вж. Таблица 1).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тоцилизумаб се характеризира с нелинейно елиминиране, което е комбинация от линеен клирънс и елиминиране по Michaelis-Menten. Нелинейната част на елиминирането води до повишаване на експозицията, която е по-голяма от пропорционалната на дозата. Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Поради зависимостта на тоталния клирънс от серумните концентрации на тоцилизумаб полуживотът на тоцилизумаб също зависи от концентрацията и варира според нивото на серумните концентрации. Популационните фармакокинетични анализи във всяка популация пациенти,

изследвани досега, не показва връзка между привидния клирънс и наличието на антилекарствени антитела.

Интравенозно приложение

Пациенти с РА

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 с тоцилизумаб 162 mg, 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) = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, минимална концентрация ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ и максимална концентрация ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, 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 $\geq 100 \text{ kg}$, прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$; $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, и $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$ 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, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с $> 800 \text{ mg}$ тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб е зависим 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 $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$, и $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. 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 $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$, и $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. 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.

Подкожно приложение

Пациенти със сЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Има ограничени данни относно експозицията след подкожно приложение на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА под 2-годишна възраст с телесно тегло под 10 kg.

При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите със сЮИА трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg (вж. точка 4.2).

Таблица 8. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W под 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Кумулационна C_{max}	3,66	1,88
Кумулационна C_{min}	4,39	3,21
Кумулационна C_{mean} or AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

След подкожно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение при пациенти със сЮИА е 95 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти със сЮИА централният обем на разпределение е 1,87 l, периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,01 l.

Елиминиране

Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 5,7 ml/час при педиатрични пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит. След подкожно приложение ефективното $t_{1/2}$ на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 14 дни за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W по време на интервал на дозиране в стационарно състояние.

Подкожно приложение

Пациенти с пЮИА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 9. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W под 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C_{min} (μ g/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C_{avg} (μ g/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Кумулационна C_{max}	1,72	1,32
Кумулационна C_{min}	3,58	2,08
Кумулационна C_{mean} or AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

След интравенозно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 при дозата 10 mg/kg (телесно тегло < 30 kg) и към седмица 16 при дозата 8 mg/kg (телесно тегло ≥ 30 kg). След подкожно приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg подкожно Q2W и Q3W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение при пациенти с пЮИА е 96 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти с пЮИА централният обем на разпределение е 1,97 l, периферният обем на разпределение е 2,03 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,0 l.

Елиминиране

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с пЮИА показва въздействие на телесния размер върху линейния клирънс, така че трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 9).

След подкожно приложение ефективното $t_{1/2}$ на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg подкожно Q3W) и до 7 дни при пациентите $\geq$ 30 kg (162 mg подкожно Q2W) по време на интервал на дозиране в стационарно състояние. След интравенозно приложение тоцилизумаб се подлага на двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линеятният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,25 ml/час. Зависимият от концентрацията нелинеен клирънс 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.

Подкожно приложение

Пациенти с ГКА

ФК на тоцилизумаб при пациенти с ГКА е определена, като е използван популационен ФК модел с анализ на набор от данни, получени от 149 пациенти с ГКА, лекувани със 162 mg подкожно веднъж седмично или със 162 mg подкожно през седмица. Разработеният модел има същата структура, като популационния ФК модел, разработен по-рано, основаващ се на данни от пациенти с РА (вж. Таблица 10).

Таблица 10. Прогнозни средни стойности $\pm$ SD на ФК показатели в стационарно състояние след подкожно приложение при ГКА

ФК показател на тоцилизумаб	Подкожно	
	162 mg през седмица	162 mg веднъж седмично
C_{max} (μ g/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (μ g/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (μ g/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
C_{max} при кумулиране	2,18	8,88
C_{trough} при кумулиране	5,61	9,59
C_{mean} или AUC_{τ} при кумулиране *	2,81	10,91

* τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

Профилът в стационарно състояние след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е почти платовиден, с много малки флуктуации между най-ниските и най-високите стойности, докато при приложение на тоцилизумаб през седмица има значителни флуктуации. Приблизително 90 % от стационарното състояние (AUC_{τ}) е достигнато към седмица 14 в групите с приложение през седмица и към седмица 17 в групите с приложение веднъж седмично.

Въз основа на настоящото охарактеризиране на ФК, най-ниската концентрация на тоцилизумаб в стационарно състояние е с 50 % по-висока в тази популация в сравнение със средните концентрации, получени от голям набор от данни при популацията с РА. Причините за

възникване на тези разлики са неизвестни. ФК разлики не се съпровождат от изразени разлики във ФД показатели, така че клиничното значение е неизвестно.

При пациенти с ГКА се наблюдава по-висока експозиция при лица с по-ниско телесно тегло. При схема на прилагане 162 mg седмично, C_{avg} в стационарно състояние е с 51 % по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. При схема на прилагане 162 mg през седмица, C_{avg} в стационарно състояние е със 129% по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. Данните при пациенти с тегло над 100 kg са ограничени ($n = 7$).

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с ГКА, $t_{1/2}$ на абсорбция е около 4 дни. Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на T_{max} е 3 дни след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично и 4,5 дни след приложение на тоцилизумаб през седмица.

Разпределение

При пациенти с ГКА, обемът на разпределение в централния компартимент е 4,09 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,37 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,46 l.

Елиминиране

Тоталният клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,7 ml/час при пациентите с ГКА.

При пациенти с ГКА ефективното $t_{1/2}$ на тоцилизумаб в стационарно състояние варира между 18,3 и 18,9 дни при схема на прилагане 162 mg веднъж седмично и между 4,2 и 7,9 дни при схема на прилагане 162 mg през седмица. При високи серумни концентрации, когато тоталният клирънс на тоцилизумаб е доминиран от линеен клирънс, от изчисления на популационните показатели, е получено ефективно $t_{1/2}$ приблизително 32 дни.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е провеждано формално изпитване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ в изпитванията при РА и ГКА са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс въз основа на формулата на Cockcroft-Gault) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Приблизително една трета от пациентите в изпитването с ГКА имат умерена степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (изчислен креатининов клирънс от 30-59 ml/min). Не се забелязва повлияване върху експозицията на тоцилизумаб при тези пациенти.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано формално изпитване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Възраст, пол и етническа принадлежност

Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА и ГКА показват, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФК анализ при пациенти със сЮИА и пЮИА потвърждават, че телесният размер е единствената ковариата, която оказва осезаем ефект върху фармакокинетиката на тоцилизумаб, включително елиминиране и абсорбция; поради тази причина трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблицы 8 и 9).

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, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани изпитвания 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 изпитване за токсичност при маймуни *syngoligus* 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 изпитване за хронична токсичност при маймуни *syngoligus* и не се засяга репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *syngoligus* 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 *syngoligus* не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин (за корекция на pH)

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат (за корекция на pH)

L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид

L-метионин

Полисорбат 80 (E 433)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липсата на изпитвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска.

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

Датата и часът на изваждане на опаковката от хладилника трябва да се запишат на картонената опаковка. Изхвърлете писалката, ако е била оставена извън хладилник за повече от 2 седмици. Не използвайте външни източници на топлина, като гореща вода, за затопляне на предварително напълнената писалка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с вмъкната игла, съдържаща 162 mg RoActemra сглобени в предварително напълнена писалка. 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 писалки и мултидозови опаковки от 12 (3 опаковки x 4) предварително напълнени писалки. 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 писалка за еднократна употреба. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (18 °C до 28 °C), като се изчака 45 минути, преди да се инжектира. Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарствения продукт и запущване на иглата.

Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на бутона за включване лилавият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. **Не се опитвайте** да използвате наново предварително напълнената писалка. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия медицински специалист за помощ.

Не използвайте този лекарствен продукт, ако е мътен или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена.

Подробни указания за приложението на RoActemra в предварително напълнена писалка 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

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

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 25 септември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
САЩ

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
САЩ

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Република Корея

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

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Сингапур

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
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 (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 във всички следващи одобрени 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

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави Информационен пакет за пациента за терапевтичните индикации РА, сЮИА, пЮИА и ГКА за всички пациенти, за които се очаква да им се прилага RoActemra.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Листовка за пациента (с указания за употреба при подкожно приложение) (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
 - Карта за 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. Пациентите трябва да потърсят съвет от своя медицински специалист в случай, че развият инфекция от какъвто и да е вид (дори настинка) по време на планираното им лечение с RoActemra.
 - 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. Пациентите трябва незабавно да информират лекаря си, ако получат признаци и симптоми на стомашна болка или колики, съпроводени с промяна в изхожданията, или ако забележат кръв в изпражненията си. Пациентът трябва да информира медицинския специалист, ако има или е имал чревна язва или дивертикулит (възпаление в части от дебелото черво).
 - Отнасящи се до риска от възникване на сериозно чернодробно увреждане при пациенти, на които се прилага RoActemra. Чернодробната функция на пациентите ще бъде наблюдавана за промени в нивото на чернодробните ензими чрез изследване на чернодробни функционални показатели по време на лечение с RoActemra. Пациентите трябва да информират своя лекар незабавно, ако получат признаци и симптоми на чернодробна токсичност, включващи умора, объркване, коремна болка, болка или подуване в горната дясна част на стомаха, и жълтеница (пожълтяване на кожата и очите, и отделяне на тъмнокафява урина).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, 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 ВЕЩЕСТВО

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.
1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.
1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа 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

200 mg/10 ml

1 флакон от 10 ml

4 флакона от 10 ml

400 mg/20 ml

1 флакон от 20 ml

4 флакона от 20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/001 1 флакон от 4 ml
EU/1/08/492/002 4 флакона от 4 ml
EU/1/08/492/003 1 флакон от 10 ml
EU/1/08/492/004 4 флакона от 10 ml
EU/1/08/492/005 1 флакон от 20 ml
EU/1/08/492/006 4 флакона от 20 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

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

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки

162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/007 4 предварително напълнени спринцовки

EU/1/08/492/008 Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, 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 ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени спринцовки Част от групова опаковка, не може да се продава отделно
162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg спринцовка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**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 ПРИЛОЖЕНИЕ

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

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
4 предварително напълнени писалки АСТPen
Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки АСТPen
162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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 предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената писалка 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/009 4 предварително напълнени писалки

EU/1/08/492/010: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Също съдържа L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

4 предварително напълнени писалки АСТРеп. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно
162 mg/0,9 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ 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 предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената писалка 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 GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/492/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg писалка

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

RoActemra 162 mg инжекция
тоцилизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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.
- 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 **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 предшестващо 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.
- **RoActemra се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи** с тежък или животозастрашаващ **синдром на освобождаване на цитокини (CRS)**, нежелана реакция при пациенти, лекувани с лекарства, съдържащи Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR), използвани при лечението на някои видове рак.
- **RoActemra се използва за лечение на възрастни** със заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

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 (с изключение на COVID-19).

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 освен ако не се налага спешно започване на терапия. 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:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използвани 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, сЮИА или пЮИА.

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 замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

RoActemra съдържа натрий

След разреждане с натриев хлорид 0,9 % разтвор този лекарствен продукт съдържа 230,6 mg натрий при максимална доза 800 mg, еквивалентни на 11,5 % от препоръчителния според СЗО максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен.

RoActemra съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 5 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 200 mg/10 ml, 10 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 400 mg/20 ml и 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 80 mg/4 ml, които са еквивалентни на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате някакви известни алергии.

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.

Пациенти с CRS

Обичайната доза RoActemra е **8 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите 30 kg или повече.**

Дозата е **12 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите под 30 kg.**

RoActemra може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

Пациенти с COVID-19

Обичайната доза RoActemra е **8 mg за всеки kg телесно тегло.** Може да бъде необходима втора доза.

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

Кажете **незабавно** на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време на или след инжектиране:

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

Признаци на сериозни инфекции:

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

Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:

Те са редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Списък на други възможни нежелани реакции

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

Много чести нежелани реакции:

Те може да засегнат повече от 1 на 10 души

- 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 10 души

- 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, замаяване, 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
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

Нечести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 100 души

- 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

Редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 1 000 души

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

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.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „EXP“ 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 флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

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 (вижте точка 2 „RoActemra съдържа натрий“ и „RoActemra съдържа полисорбат 80 (E 433)“).

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Други източници на информация

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

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. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе RoActemra.

Възрастни пациенти с РА, COVID-19 и CRS (≥ 30 kg)

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, 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, пЮИА и CRS ≥ 30 kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, 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 и CRS < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, 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 натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, 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 лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани 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 **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.
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

RoActemra помага за намаляване на симптоми на РА 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 друго лекарство за РА, наречено метотрексат. RoActemra обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

- **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит (ГКА)**, предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

RoActemra може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намаляването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на RoActemra към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

- **деца и юноши на възраст 1 и повече години с активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

RoActemra се използва за подобрене на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **деца и юноши на възраст 2 години и по-големи с активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)**. Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате RoActemra

Не използвайте RoActemra

- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, 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 1 година. RoActemra не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи RoActemra.

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:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използвани 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, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

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 посъветвайте 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 замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

RoActemra съдържа полисорбат 80 (Е 433)

Това лекарство съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка със 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате някакви известни алергии.

3. Как се прилага RoActemra

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.

Лечението ще бъде предписано и започнато от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

Препоръчителната доза

Дозата за възрастни с РА или ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж седмично.

Деца и юноши със сЮОИА (на възраст 1 и повече години)

Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.

- Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на всеки 2 седмици.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж седмично.

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

Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.

- Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 3 седмици**.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 2 седмици**.

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. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират RoActemra на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами, напр. като деца.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на детето-пациент, за което се грижите. 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 възрастен с РА или ГКА, или дете или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза
Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

- Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
- Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж през седмица, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
- Ако сте пропуснали дозата си, прилагана всяка седмица или веднъж през седмица, с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

- Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
- Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обадете се на лекаря или на 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

Кажете **незабавно** на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време или след инжектиране:

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

Признаци на сериозни инфекции:

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

Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:

Те са редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата или очите)

Списък на други възможни нежелани реакции

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

Много чести нежелани реакции:

Те може да засегнат повече от 1 на 10 души

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

Чести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 души

- 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
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

Нечести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 100 души

- 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

Редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 1 000 души

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

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 „EXP“ 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. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска.

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

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 непробируем 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 непробируем 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 (вижте точка 2 „RoActemra съдържа полисорбат 80 (E 433)“).

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 груповая 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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://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.

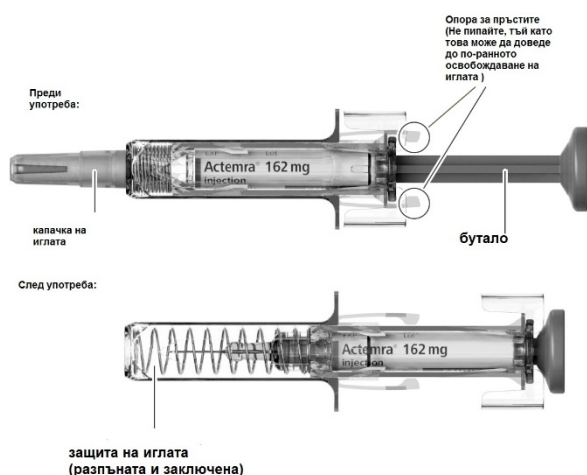
Важна информация:

- 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 °C – 8 °C. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява за период от време общо до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска, но без да се надвишава първоначалният срок на годност (EXP). Отбележете съответната дата върху картонената опаковка. Предварително напълнената спринцовка трябва винаги да се съхранява в картонената опаковка. Пазете спринцовката от замръзване и от светлина. Съхранявайте спринцовките 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:

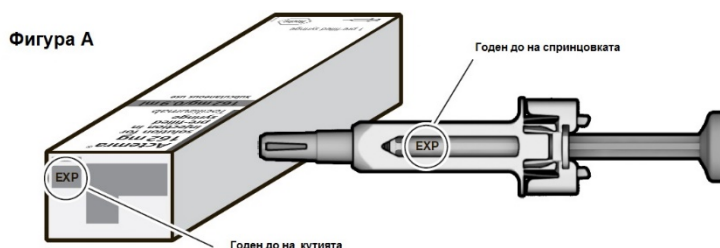
- Тампон, напоен със спирт
- Стерилен памучен тампон или марля
- Непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на иглата и използваната спринцовка

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

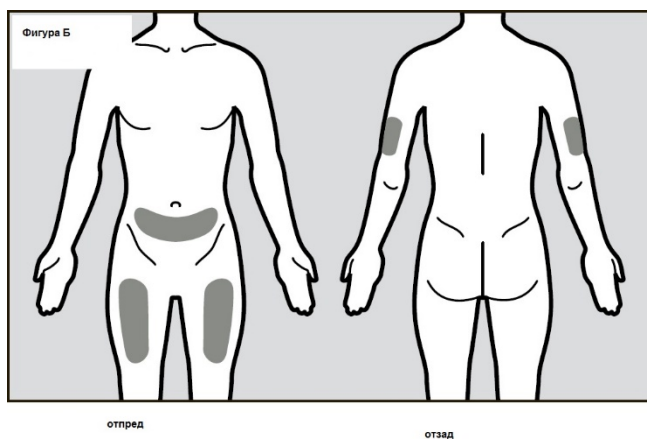
- Не сваляйте капачката на иглата на Вашата спринцовка до Стъпка 5. Ранното сваляне на капачката на иглата може да доведе до изсъхване на лекарството и запушване на иглата.
- Поставете спринцовката върху чиста, равна повърхност и оставете спринцовката да достигне стайна температура (18 °C – 28 °C) за 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

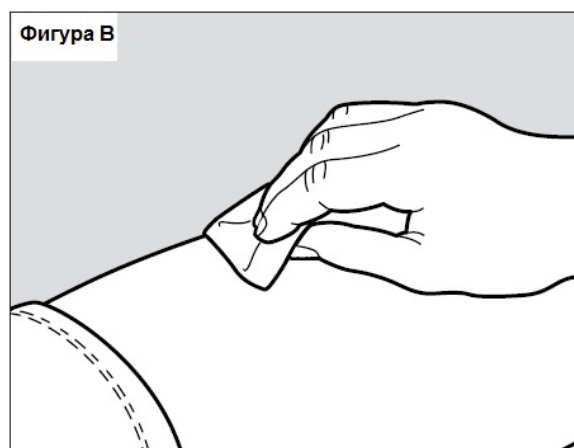
- Измийте ръцете си със сапун и вода.

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)



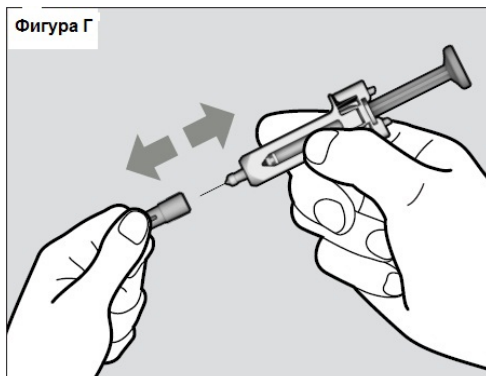
- Трябва да използвате различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията, най-малко на три сантиметра от мястото, което сте използвали за предишната инжекция.
- Не инжектирайте на места, които могат да бъдат притиснати от колан или корсет. Не инжектирайте в бенки, белези или места, където 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.



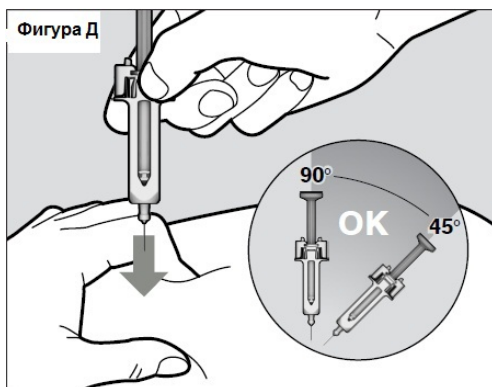
- Не докосвайте иглата и не я оставяйте да се допира до някаква повърхност.
- Може да има малко мехурче въздух в предварително напълнената спринцовка RoActemra. Не е необходимо да го отстранявате.
- Може да видите капка течност на края на иглата. Това е нормално.
- Изхвърлете капачката на иглата в непробиваемия 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.

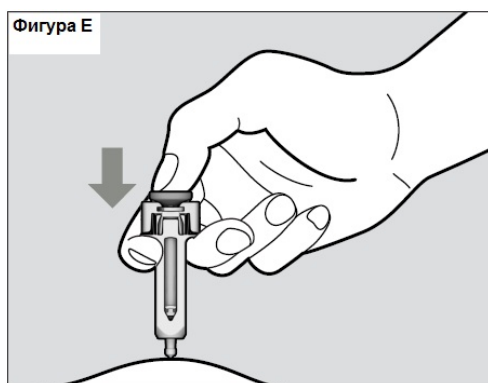
Стъпка 6. Поставете инжекцията

- 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).

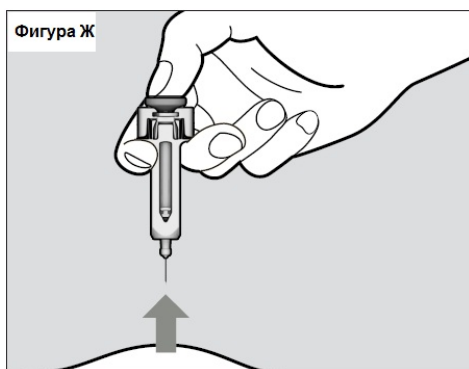


Важно е да изберете правилния ъгъл, за да е сигурно, че лекарството е поставено под кожата (в мастната тъкан), в противен случай инжекцията може да е болезнена и лекарството може да не подейства.

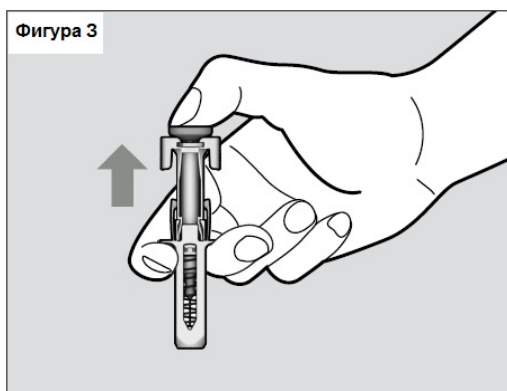
- След това задръжте спринцовката в позиция и отпуснете зацепаната кожа.
- Бавно инжектирайте изцяло лекарството, като внимателно натиснете буталото докрай (вижте Фиг. Е). Трябва да натиснете буталото докрай, за да е сигурно, че ще получите пълната доза от лекарството и да се гарантира, че дръжките за 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 непробируем контейнер, за да 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 непробируем 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.



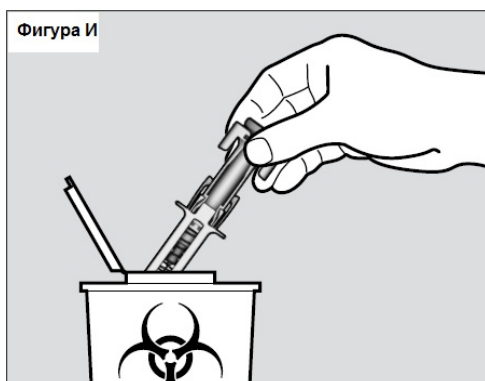
- След като иглата е извадена изцяло от кожата, може да освободите буталото, което позволява на предпазителя на иглата да покрие иглата (вижте Фиг. 3).



- 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 примайване 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 развие инфекция.

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

Листовка: информация за потребителя

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка 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 лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани 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 **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.
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

RoActemra помага за намаляване на симптоми на РА 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 друго лекарство за РА, наречено метотрексат. RoActemra обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

- **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит (ГКА)**, предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

RoActemra може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намалването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на RoActemra към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

- **деца и юноши на възраст 12 и повече години с активен *системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)***, възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

RoActemra се използва за подобрене на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **деца и юноши на възраст 12 години и по-големи с активен *полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)***. Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате RoActemra

Не използвайте RoActemra

- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, 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**, или се планира ваксинация. При всички пациенти 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 предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. RoActemra не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи RoActemra.

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:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или 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, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

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 посъветвайте 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 замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

RoActemra съдържа полисорбат 80 (Е 433)

Това лекарство съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка със 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате някакви известни алергии.

3. Как се прилага RoActemra

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.

Лечението ще бъде предписано и започнато от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

Препоръчителната доза

Дозата за възрастни с РА или ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена веднъж седмично.

Деца и юноши със сЮОИА (на възраст 12 и повече години)

Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.

- Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж на всеки 2 седмици.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж седмично.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12-годишна възраст.

Деца и юноши с пЮИА (на възраст 12 и повече години)

Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.

- Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 3 седмици**.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 2 седмици**.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12-годишна възраст.

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. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират RoActemra на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на подрастващия пациент, за когото се грижите. 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 писалка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако възрастен с РА или ГКА, или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

- Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
- Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж на 2 седмици, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
- Ако сте пропуснали дозата си с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

- Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
- Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обадете се на лекаря или на 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:

Кажете **незабавно** на Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време или след инжектиране:

- затруднение при дишане, стягане в областта на гръдния кош или прималвяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Признаци на сериозни инфекции:

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

Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:

Те са редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Списък на други възможни нежелани реакции

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

Много чести нежелани реакции:

Те може да засегнат повече от 1 на 10 души

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

Чести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 души

- 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
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

Нечести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 100 души

- 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

Редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 1 000 души

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

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 писалка и картонената опаковка след „EXP“ 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. След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска.

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

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 писалка изглежда повредена.

Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на бутона за включване лилавият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. **Не се** опитвайте да използвате наново предварително напълнената писалка. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия медицински специалист за помощ.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа RoActemra

- Активното вещество е тоцилизумаб.
Всяка предварително напълнена писалка 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 (вижте точка 2 „RoActemra съдържа полисорбат 80 (E 433)“).

Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката

RoActemra е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до бледожълт.

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

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Други източници на информация

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

Какво трябва да знаете, за да използвате безопасно RoActemra предварително напълнена писалка (ACTPen).

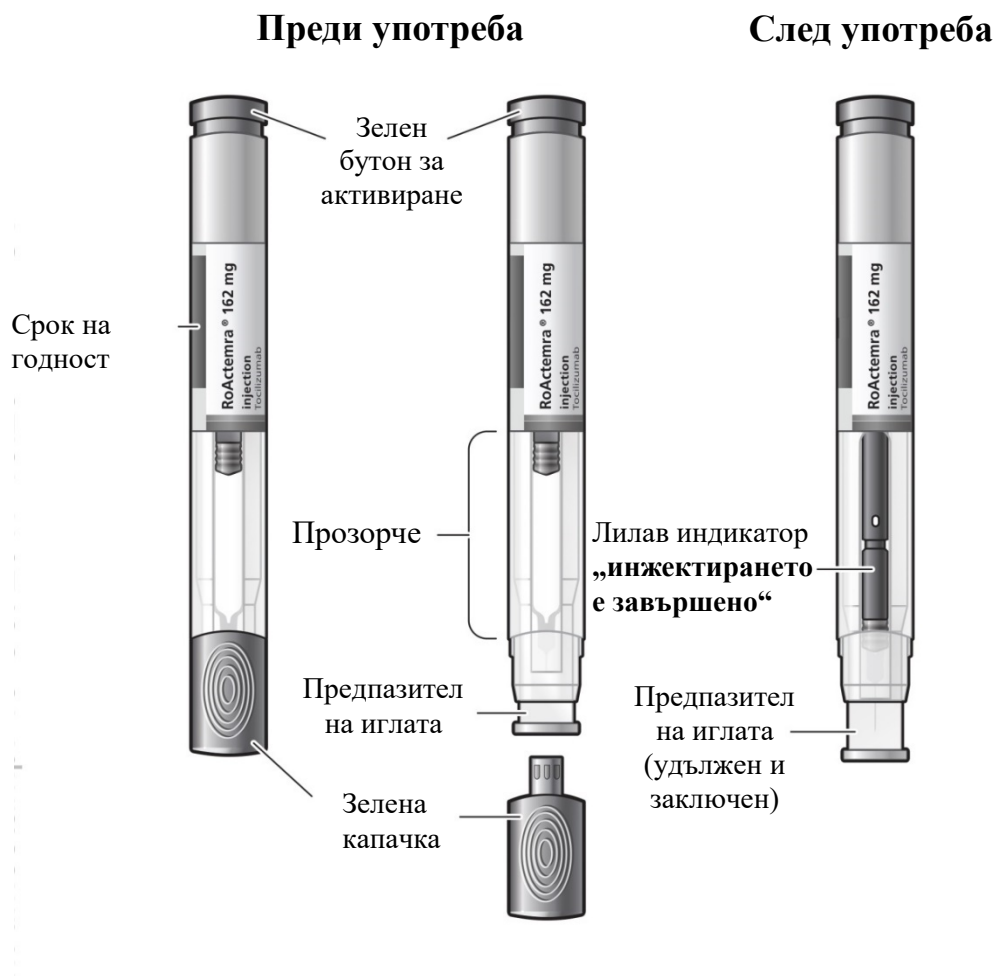
Прочетете и спазвайте „Указания за употреба“, които се предоставят с RoActemra предварително напълнена писалка, преди да започнете да я използвате и всеки път, когато получите нови опаковки. Преди да използвате RoActemra предварително напълнена писалка за първи път, медицински специалист трябва непременно да Ви покаже как да я използвате правилно.

Важно: Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка в хладилник на 2 °C до 8 °C. **Не** замразявайте.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява за период от време общо до 2 седмици при температура 30 °C или по-ниска, но без да се надвишава първоначалният срок на годност (EXP). Отбележете съответната дата върху картонената опаковка. Винаги съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

- Не махайте капачката на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да си инжектирате RoActemra.
- Никога не се опитвайте да разглобите предварително напълнената писалка.
- Не използвайте повторно една и съща предварително напълнена писалка.
- Не прилагайте предварително напълнената писалка през дрехите.
- Не оставяйте предварително напълнената писалка без наблюдение.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Частите на RoActemra предварително напълнена писалка (**Вижте Фигура А**).



Фигура А

Материали, необходими за инжектиране при използване на RoActemra предварително напълнена писалка (вижте Фигура Б):

- 1 RoActemra предварително напълнена писалка
- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 стерилен памучен тампон или марля
- 1 непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на предварително напълнената писалка и използваната предварително напълнена писалка (вижте Стъпка 4 “Изхвърляне на предварително напълнената писалка”)



Фигура Б

Стъпка 1. Подготвяне за инжектиране на RoActemra

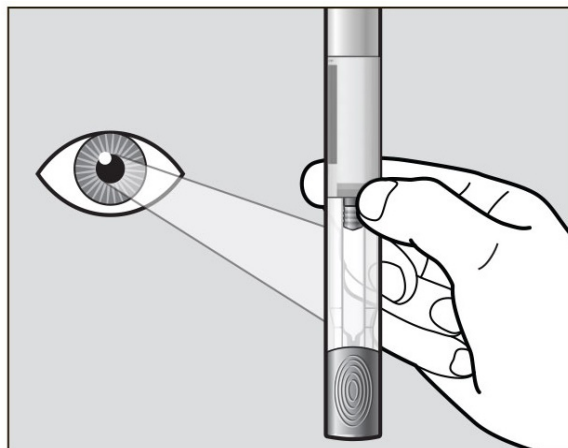
Намерете удобно място с чиста, равна работна повърхност.

- Извадете кутията с предварително напълнената писалка от хладилника.
- Ако отваряте кутията за пръв път, проверете дали е добре запечатана. **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако кутията изглежда като че ли вече е била отваряна.
- Проверете дали кутията с предварително напълнената писалка не е повредена. **Не** използвайте RoActemra предварително напълнена писалка, ако кутията изглежда повредена.
- **Проверете датата на изтичане на срока на годност върху кутията на предварително напълнената писалка. Не** използвайте предварително напълнената писалка след датата на изтичане на срока на годност, защото това може да не е безопасно.
- Отворете кутията и извадете 1 RoActemra предварително напълнена писалка за еднократна употреба.
- Върнете останалите предварително напълнени писалки в кутията в хладилника.
- **Проверете датата на изтичане на срока на годност върху RoActemra предварително напълнена писалка (вижте Фигура А). Не** я използвайте след датата на изтичане на срока на годност, защото това може да не е безопасно. Ако датата на изтичане на срока на годност е минала, изхвърлете предварително напълнената писалка по безопасен начин в контейнер за остри отпадъци и вземете нова.
- **Проверете предварително напълнената писалка, за да се уверите, че не е повредена.** Не използвайте предварително напълнената писалка, ако тя изглежда повредена или ако случайно я изпуснете.
- Поставете предварително напълнената писалка върху чиста равна повърхност и я оставете да се затопли за 45 минути, за да достигне стайна температура. Ако предварително напълнената писалка не достигне стайна температура, инжектирането може да бъде дискомфортно и може да продължи по-дълго.
- **Не** ускорявайте процеса на затопляне по никакъв начин, като напр. използване на микровълнова печка или поставяне на предварително напълнената писалка в топла вода.

- **Не** оставяйте предварително напълнената писалка да се затопля на пряка слънчева светлина.

Не махайте зелената капачка, докато чакате RoActemra предварително напълнена писалка да достигне стайна температура.

- Дръжте RoActemra предварително напълнена писалка със зелената капачка, насочена надолу (**вижте Фигура В**).



Фигура В

- Погледнете прозрачното прозорче. Проверете течността в RoActemra предварително напълнена писалка (**вижте Фигура В**). Тя трябва да бъде бистра и безцветна до бледо жълта. **Не** инжектирайте RoActemra, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа бучици или твърди частици, защото това може да не е безопасно. Изхвърлете предварително напълнената писалка по безопасен начин в контейнер за остри отпадъци и вземете нова.
- Измийте си добре ръцете със сапун и вода.

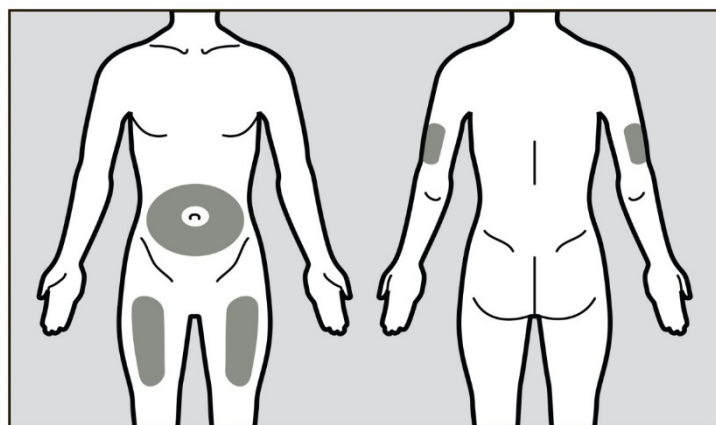
Стъпка 2. Изберете и подгответе мястото на инжектиране

Изберете място на инжектиране

- Препоръчителните места на инжектиране са предната част на бедрото или корема с изключение на участъка от 5 cm около пъпа (**вижте Фигура Г**).
- Може да се използва също и външната част на мишницата, само ако инжекцията се поставя от човек, който се грижи за болния. Не се опитвайте сами да се инжектирате в мишницата (**вижте Фигура Г**).

Редувайте местата на инжектиране

- Избирайте различно място на инжектиране за всяка нова инжекция на разстояние най-малко 2,5 cm от последния участък на инжектиране.
- Не инжектирайте в бенки, белези, насинени места или участъци, където кожата е болезнена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.



отпред

отзад



= места на инжектиране

Фигура Г

Пригответе мястото на инжектиране

- и не духайте на почистения участък.

Стъпка 3. Инжектиране на RoActemra

- Хванете RoActemra предварително напълнена писалка здраво с една ръка. Завъртете и издърпайте зелената капачка с другата ръка (**вижте Фигура Д**). Зелената капачка съдържа хлабаво прилягаща метална тръбичка.
- Ако не можете да махнете зелената капачка, трябва да помолите за помощ някой, който се грижи за Вас, или да се свържете с медицински специалист.

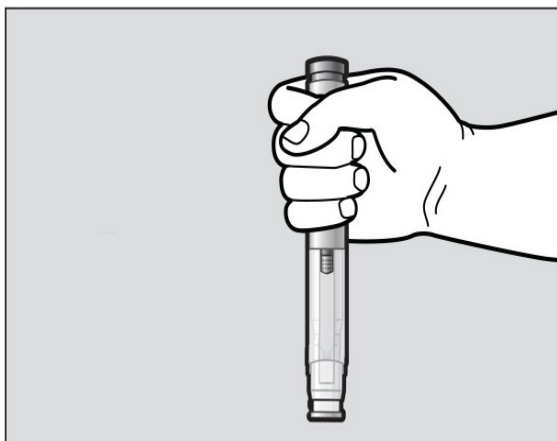


Фигура Д

Важно: Не докосвайте предпазителя на иглата, разположен на върха на предварително напълнената писалка под прозорчето (**вижте Фигура А**), за да избегнете случайно убождане.

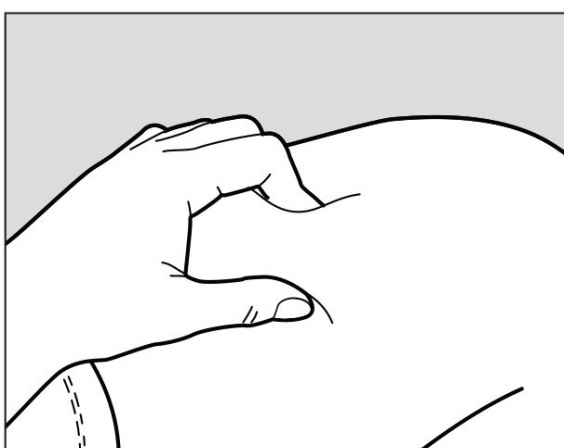
- Изхвърлете зелената капачка в контейнер за остри отпадъци.

- След като махнете зелената капачка, предварително напълнената писалка е готова за употреба. Ако предварително напълнената писалка не се използва в рамките на 3 минути от махането на капачката, тя трябва да се изхвърли в контейнера за остри отпадъци и да се използва нова предварително напълнена писалка.
- Никога не прикрепяйте отново зелената капачка след отстраняването ѝ.
- Хванете удобно предварително напълнената писалка с една ръка за горната ѝ част, така че да можете да виждате прозорчето (**вижте Фигура Е**).



Фигура Е

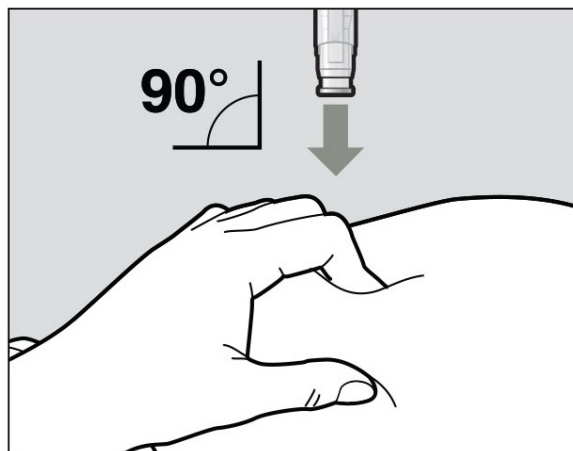
- Използвайте другата си ръка, за да захванете леко почистения участък на кожата и да пригответе стабилно място на инжектиране (**вижте Фигура Ж**). Необходимо е стабилно място на инжектиране, за да може предварително напълнената писалка да се активира правилно.
- Захващането на кожата е важно, за да бъде сигурно, че инжектирате под кожата (в мастната тъкан), а не по-дълбоко (в мускул). Инжектирането в мускул може да предизвика дискомфорт.



Фигура Ж

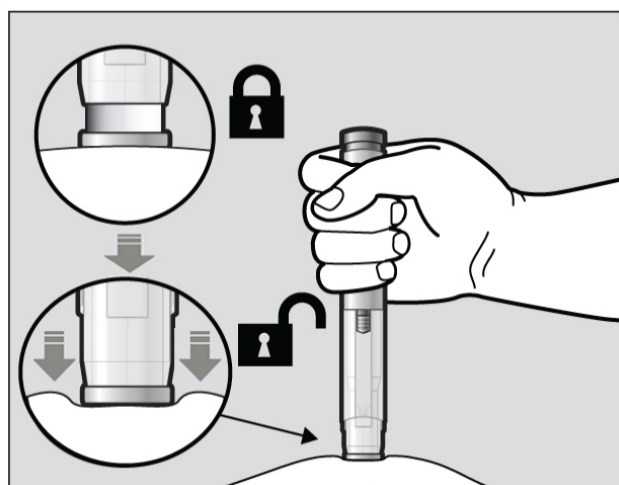
- **Не** натискайте все още зеления бутон за активиране.
- Поставете предпазителя на иглата на предварително напълнената писалка върху захванатата кожа под ъгъл 90° (**вижте Фигура З**).

- Важно е да се използва правилният ъгъл, за да е сигурно, че лекарството се инжектира под кожата (в мастната тъкан), иначе инжекцията може да бъде болезнена и лекарството може да не действа.



Фигура 3

- За да използвате предварително напълнената писалка, трябва първо да отключите зеления бутон за активиране.
- За да го отключите, притиснете здраво предварително напълнената писалка към захванатата кожа, докато предпазителят на иглата се избута напълно навътре (**вижте Фигура И**).



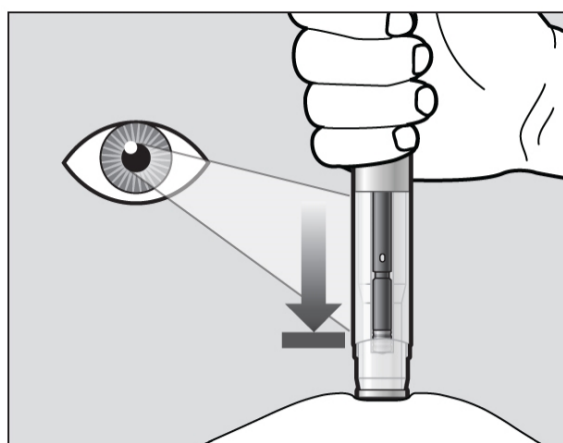
Фигура И

- Продължавайте да държите предпазителя на иглата натиснат навътре.
- Ако предпазителят на иглата не е притиснат напълно към кожата, зеленият бутон за активиране няма да действа.
- Продължете да държите захванатата кожа, докато задържате предварително напълнената писалка на място.
- Натиснете зеления бутон за активиране, за да започне инжектирането. Щракване показва началото на инжектирането. Дръжте зеления бутон натиснат навътре и продължете да държите предварително напълнената писалка притисната здраво към кожата (**вижте Фигура К**). Ако не можете да започнете инжектирането, трябва да помолите за помощ някой, който се грижи за Вас, или да се свържете с медицински специалист.



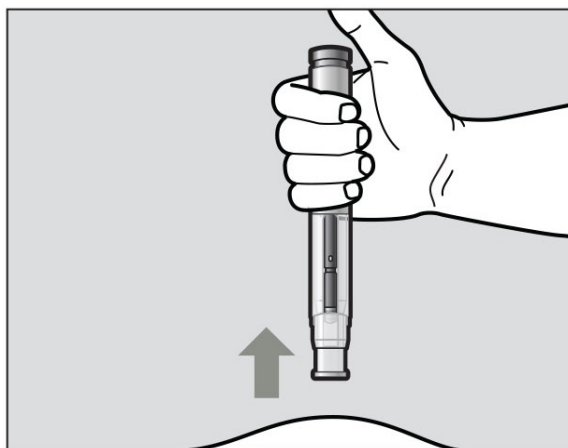
Фигура К

- Лилавият индикатор ще се придвижва в прозорчето по време на инжектирането (вижте Фигура Л).
- Наблюдавайте лилавия индикатор, докато спре да се движи, за да сте сигурни, че е инжектирана пълната доза.



Фигура Л

- Инжектирането може да продължи до **10 секунди**.
- Може да чуете второ щракване по време на инжектирането, но трябва да продължите да държите предварително напълнената писалка здраво притисната към кожата, докато лилавият индикатор на спре да се движи.
- Когато лилавият индикатор спре да се движи, отпуснете зеления бутон. Вдигнете предварително напълнената писалка право нагоре от мястото на инжектиране под ъгъл 90°, за да извадите иглата от кожата. Тогава предпазителят на иглата ще излезе и ще се заключи, като покрие иглата (вижте Фигура М).



Фигура М

- Проверете прозорчето, за да видите дали е изпълнено с лилавия индикатор (**вижте Фигура М**).
- Ако прозорчето не е изпълнено с лилавия индикатор, тогава:
 - Предпазителят на иглата може да не я е заключил. **Не** пипайте предпазителя на иглата на предварително напълнената писалка, защото може да се убодете. Ако иглата не е покрита, внимателно поставете предварително напълнената писалка в контейнера за остри отпадъци, за да избегнете нараняване с иглата.
 - Може да не сте получили пълната доза RoActemra. **Не** се опитвайте да използвате предварително напълнената писалка отново. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Потърсете помощ от медицински специалист.

След инжектирането

- Може да има слабо кървене на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.
- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
- Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с малка превръзка.

Стъпка 4. Изхвърлете предварително напълнената писалка

- RoActemra предварително напълнена писалка не трябва да се използва повторно.
- Сложете употребената предварително напълнена писалка в контейнера за остри отпадъци (**вижте “Как да изхвърля използваните предварително напълнени писалки?”**)
- **Не** слагайте капачката обратно върху предварително напълнената писалка.
- Ако инжекцията се поставя от друго лице, то трябва също да внимава, когато маха предварително напълнената писалка и я изхвърля, за да предотврати случайно убождане с иглата и инфектиране.

Как да изхвърля използваните предварително напълнени писалки?

- Сложете RoActemra предварително напълнена писалка и зелената капачка в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба (**вижте Фигура Н**).
- **Не** изхвърляйте предварително напълнената писалка и зелената капачка в контейнера за домашни отпадъци и не ги рециклирайте.



Фигура Н

- Изхвърлете пълния контейнер както Ви е казал медицинският специалист или фармацевт.
- Винаги съхранявайте непробиваемия контейнер на място, недостъпно за деца.

Съхранявайте RoActemra предварително напълнена писалка и контейнера за изхвърляне на място, недостъпно за деца.

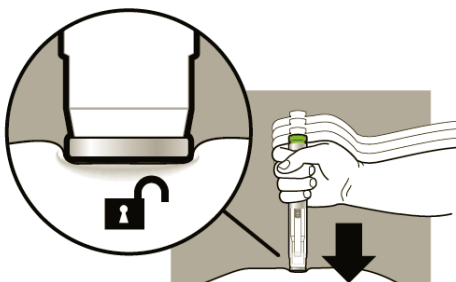
Запишете Вашата инжекция

- Запишете датата, времето и конкретната част от Вашето тяло, където сте поставили инжекцията. Може да е полезно да запишете всички въпроси или притеснения относно инжектирането, така че да попитате Вашия медицински специалист.

Ако имате някакви въпроси или притеснения относно RoActemra предварително напълнената писалка, говорете с медицински специалист, който познава RoActemra.

Тези пиктограми са показани в лявата страна на отпечатаната листовка

- 1** Натиснете върху кожата, за да отключите. **Не** натискайте все още зеления бутон.



- 2** След това натиснете зеления бутон, за да инжектирате.



Вижте указанията за употреба