

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu*

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

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

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

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

Substancje pomocnicze:

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF). Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym. Wszyscy chorzy leczeni produktem RoActemra powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Chorzy na RZS

Dawkowanie

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

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

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

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

- Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych

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

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

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

Wartość laboratoryjna (liczba komórek $\times 10^9/l$)	Zalecane postępowanie
ANC > 1	Utrzymanie dotychczasowej dawki

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

- Mała liczba płytek krwi

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci:

Pacjenci z uMIZS:

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

Brak dostępnych danych.

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

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

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

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

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

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

- Mała liczba płytek krwi

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

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

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

Sposób podawania

Po rozcieńczeniu produkt RoActemra należy podawać chorym na RZS lub uMIZS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

Chorzy na RZS oraz pacjenci z uMIZS o masie ciała ≥ 30 kg

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

Dalsze informacje dotyczące rozcieńczania przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Chorzy na uMIZS o masie ciała < 30 kg

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

Dalsze informacje dotyczące rozcieńczania przed podaniem – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

Odpowiednio wczesne wykrycie ciężkiego zakażenia u chorych na RZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego lub chorych na uMIZS, otrzymujących leczenie biologiczne wymaga zachowania szczególnej czujności, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C – reaktywne (CRP), granulocyty obojętnochłonne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów (włączając pacjentów poniżej 5 lat, którzy mają niższą zdolność komunikowania swoich objawów) oraz rodziców/opiekunów pacjentów z uMIZS, należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie, niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych stosowanych w RZS i uMIZS, przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra pacjenci powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą należy przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra zastosować standardowe leczenie przeciwprątkowe.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

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

Reakcje nadwrażliwości

Opisywano ciężkie reakcje nadwrażliwości pozostające w związku z wlewem produktu RoActemra (patrz punkt 4.8). Stopień nasilenia takich reakcji może być duży i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu

sterydy i leki przeciwhistaminowe. Podczas podawania produktu RoActemra, odpowiednie leczenie powinno być dostępne do natychmiastowego użycia na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości/ciężkiej reakcji związanej z wlewem, podawanie produktu RoActemra należy natychmiast przerwać i na stałe odstawić.

Choroba wątroby w fazie czynnej i zaburzona czynność wątroby

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

Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat). Należy rozważyć wykonanie badań oceniających czynność wątroby, w tym ocenę stężenia bilirubiny, jeżeli istnieją wskazania kliniczne.

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

U chorych na RZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywności transaminaz - patrz punkt 4.2. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT $> 3-5 \times$ GGN potwierdzonych w kolejnych oznaczeniach, należy czasowo przerwać leczenie produktem RoActemra.

U chorych na uMIZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować na etapie drugiego wlewu, a następnie zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej – patrz punkt 4.2.

Zaburzenia hematologiczne

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

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem RoActemra z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej $2 \times 10^9/l$. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów z niską liczbą płytek krwi (np. liczba płytek poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia produktem RoActemra u pacjentów z ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu l$.

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

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

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

U chorych na uMIZS lub RZS parametry gospodarki lipidowej powinny być sprawdzone od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze prowadzący pacjentów leczonych produktem RoActemra powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Złośliwe procesy nowotworowe

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

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych atenuowanych podczas leczenia produktem RoActemra. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

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

Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

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

Sód

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

Chorzy na uMIZS

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu RoActemra u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka/płodu przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem RoActemra oraz do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

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

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu RoActemra na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Biorąc pod uwagę, że zawroty głowy były często zgłaszanym działaniem niepożądanym, pacjentom, u których występują zawroty głowy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, do czasu ustąpienia objawu.

4.8 Działania niepożądane

Chorzy na RZS

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

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

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślełą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3377 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

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

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1 przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów, przyporządkowując je do następujących kategorii częstości występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicydemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność	
Zaburzenia nerek			Kamica nerkowa
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy

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

Zakażenia

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

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

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Reakcje związane z infuzją

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

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 6 na 3 778 pacjentów (0,2 %) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie

istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem tocilizumabu i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 13 na 3 778 pacjentów (0,3 %) leczonych tocilizumabem w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te generalnie obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego tocilizumabu (patrz punkt 4.4). W okresie po dopuszczeniu do obrotu, zgłoszono wystąpienie reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem podczas leczenia tocilizumabem (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych przebadano ogółem 2 876 pacjentów pod względem obecności przeciwciał skierowanych przeciwko tocilizumabowi. Przeciwciała przeciwko tocilizumabowi stwierdzono u 46 pacjentów (1,6 %), z których w 6 przypadkach współwystępowała medycznie istotna reakcja nadwrażliwości, która stała się przyczyną trwałego przerwania leczenia u 5 z 6 pacjentów. U trzydziestu pacjentów (1,1 %) doszło do wytworzenia przeciwciał neutralizujących

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

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

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

Płytki krwi

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

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do tocilizumabu podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AlAT / AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7 % pacjentów otrzymujących tocilizumab w monoterapii oraz u 1,4 % pacjentów przyjmujących tocilizumab w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie tocilizumabem. Opisowywanym zwiększeniom aktywności nie towarzyszyło klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej, ani objawy kliniczne zapalenia wątroby lub uszkodzenia wątroby. W okresie kontrolowanego badania z podwójnie ślepą próbą, częstość

występowania zwiększonego stężenia bilirubiny pośredniej powyżej górnej granicy normy, ocenionej podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych wynosiła 6,2% u pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia pośredniej bilirubiny >1 do 2 x GGN wynosiła 5.8%, natomiast u 0.4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia pośredniej bilirubiny >2 x GGN.

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

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie sześciomiesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL. Podczas rutynowej oceny parametrów laboratoryjnych u około 24 % pacjentów przyjmujących produkt RoActemra w badaniach klinicznych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości cholesterolu całkowitego $\geq 6,2$ mmol/l, a u 15 % chorych obserwowano utrzymujące się zwiększenie wartości LDL $\geq 4,1$ mmol/l. Zwiększone stężenia parametrów lipidowych ulegały normalizacji po wdrożeniu leczenia obniżającego stężenia lipidów.

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

Złośliwe procesy nowotworowe

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

Chorzy na uMIZS

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu u chorych na uMIZS oceniano w grupie 112 pacjentów w wieku od 2 do 17 lat. W trwającej 12 tygodni fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślełą próbą 75 pacjentów było leczonych tocilizumabem (8 mg/kg lub 12 mg/kg w zależności od masy ciała). Po 12 tygodniach lub w czasie zmiany leczenia na tocilizumab ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach trwającej dotychczas otwartej fazy przedłużenia badania.

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS i RZS były podobne, patrz punkt 4.8.

Zakażenia

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

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

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

Immunogenność

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

Granulocyty obojętnochłonne

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

W trwającej dotychczas otwartej fazy przedłużenia badania zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ wystąpiło u 15% pacjentów otrzymujących tocilizumab. Nie stwierdzono jednoznacznego powiązania pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $1 \times 10^9/l$ a występowaniem ciężkich zakażeń.

Płytki krwi

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

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

W trwającej dotychczas otwartej fazy przedłużenia badania zwiększenie aktywności ALAT $\geq 3 \times$ GGN wystąpiło u 12% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab, a zwiększenie aktywności AspAT $\geq 3 \times$ GGN u 4% pacjentów z tej grupy.

Immunoglobulina G

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

Parametry gospodarki lipidowej

W czasie rutynowych badań laboratoryjnych w okresie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 1,5% pacjentów w grupie otrzymującej tocilizumab odnotowano zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego od $> 1,5 \times$ GGN do $2 \times$ GGN, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo nie

stwierdzono takich przydadków. Zwiększenie stężenia LDL od > 1,5 x GGN do 2 x GGN wystąpiło u 1,9% pacjentów otrzymujących tocilizumab oraz u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającej dotychczas otwartej fazie przedłużenia badania rodzaj i częstość występowania zwiększonych parametrów lipidowych pozostały zgodne z danymi z 12-tygodniowej fazy kontrolowanej.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Chorzy na RZS

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

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

Skuteczność kliniczna

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

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

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

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1 196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52. tygodniu, wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + MTX i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Głównym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące główne punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

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

Badanie IV objęło 1 220 pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na stosowane dotychczas leczenie przeciwreumatyczne obejmujące jeden lub więcej leków z grupy DMARD. Chorym podawano tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub placebo raz na cztery tygodnie w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD w stałych dawkach.

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

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach, u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 2). W badaniu I, dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. od czynnego produktu porównawczego - metotreksatu.

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

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

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

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

Tabela 2. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych placebo / MTX / DMARDs (% pacjentów)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

PBO - placebo

DMARD - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

* - $p < 0,05$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

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

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

Duża odpowiedź kliniczna

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

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwożeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 3).

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

Tabela 3. Średnia zmiana wyników radiologicznych w trakcie 52 tygodni w Badaniu II

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

PB - placebo

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

JSN - zwężenie szpar stawowych

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

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

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

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

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

Stężenie hemoglobiny

U chorych leczonych produktem RoActemra w 24. tygodniu obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do pacjentów otrzymujących DMARDs ($p < 0,0001$). Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Chorzy na uMIZS

Skuteczność kliniczna

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

Pacjenci (leczeni MTX lub nie) zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych (tocilizumab : placebo = 2:1). 75 pacjentów otrzymywało wlewy tocilizumabu raz na dwa tygodnie, w dawce 8 mg/kg w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg lub w dawce 12 mg/kg w przypadku

pacjentów o masie ciała < 30 kg, a 37 pacjentów zostało przypisanych do grupy otrzymującej placebo we wlewach raz na dwa tygodnie. Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone od 6. tygodnia u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź ACR70 dla MIZS. Po 12 tygodniach lub w czasie zamiany placebo na lek, ze względu na zaostrzenie choroby, pacjenci byli leczeni w ramach fazy otwartej przy dawkowaniu dostosowanym do masy ciała.

Odpowiedź kliniczna

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

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90 dla MIZS przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Częstości odpowiedzi ACR dla MIZS w 12. tygodniu (% pacjentów)

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

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

Działania ogólnoustrojowe

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

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

Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu

U pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź ACR70 dla MIZS, możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów. U 17 (24%) pacjentów leczonych tocilizumabem i 1 (3%) pacjenta leczonego placebo możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów o co najmniej 20% bez ponownego zaostrzenia choroby, określonego jako brak poprawy ACR30 dla MIZS oraz bez wystąpienia objawów ogólnoustrojowych do 12. tygodnia ($p = 0,028$). W wyniku zmniejszania dawki kortykosteroidów w 44. tygodniu, 44 pacjentów nie przyjmowało już doustnych kortykosteroidów, utrzymując jednocześnie ten sam poziom odpowiedzi ACR dla MIZS.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

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

Parametry laboratoryjne

Na początku badania 50 spośród 75 (67%) pacjentów leczonych tocilizumabem miało stężenie hemoglobiny < DGN. U 40 (80%) spośród tych pacjentów wystąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny do wartości prawidłowych w 12. tygodniu; w grupie takich pacjentów otrzymujących placebo zwiększenie to wystąpiło tylko u 2 z 29 (7%) pacjentów ($p < 0.0001$).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek składania wyników badań produktu RoActemra we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz odroczyła obowiązek składania wyników badań z produktem RoActemra w jednej lub więcej podgrupach z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Patrz punkt 4.2, aby uzyskać informacje na temat stosowania u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chorzy na RZS

Właściwości farmakokinetyczne tocilizumabu określono, stosując metody analizy farmakokinetyki populacyjnej na podstawie zgromadzonych w bazie danych 1 793 pacjentów z RZS, którzy otrzymywali tocilizumab w dawce 4 i 8 mg/kg mc. w postaci trwającego godzinę wlewu dożylnego podawanego co 4 tygodnie, w okresie 24 tygodni.

Następujące parametry (przewidywane średnie \pm SD) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = $35\,000 \pm 15\,500$ h μ g/ml, stężenie minimalne C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml i stężenie maksymalne (C_{\max}) = $183 \pm 85,6$ μ g/ml, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{\max} były niskie, odpowiednio 1,22 oraz 1,06. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{\min} (2,35). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{\max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{\min} . AUC, C_{\min} i C_{\max} tocilizumabu zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD); powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{\min} i C_{\max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 55500 ± 14100 μ g•h/mL, $19,0 \pm 12,0$ μ g/ml i 269 ± 57 μ g/ml; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (AUC = 35000 ± 15500 μ g•h/ml, C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml and C_{\max} = $183 \pm 85,6$ μ g/ml). Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz z zwiększaniem się stężenia tocilizumabu. U pacjentów otrzymujących tocilizumab w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania tocilizumabu w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

U chorych na RZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 3,5 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 2,9 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 6,4 l.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym tocilizumab podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens tocilizumabu był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 12,5 ml/h. W przypadku niskich stężeń tocilizumabu główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą, gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach tocilizumabu), klirens staje się liniowy.

Okres półtrwania ($t_{1/2}$) tocilizumabu jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 14 do 8 dni.

Liniowość

Parametry farmakokinetyczne tocilizumabu nie zmieniały się w czasie. W przypadku dawek 4 i 8 mg/kg mc. podawanych raz na cztery tygodnie obserwowano większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) i stężenia C_{\min} . Stężenie maksymalne (C_{\max}) rosło proporcjonalnie do dawki. W stanie równowagi przewidywane wartości AUC i C_{\min} były odpowiednio 2,7 raza i 6,5 raza wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

Chorzy na uMIZS: Farmakokinetyka tocilizumabu była określana na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki z wykorzystaniem bazy danych od 75 chorych na uMIZS leczonych dawką 8 mg/kg (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg) lub dawką 12 mg/kg (pacjenci o masie ciała < 30 kg), podawaną raz na dwa tygodnie. Średnie wartości (\pm SD) dla tocilizumabu wyniosły: $AUC_{2\text{tyg.}} = 32\,200 \pm 9960$ $\mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{ml}$, $C_{\text{maks}} = 245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, a $C_{\text{min}} = 57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Współczynnik akumulacji dla C_{min} (12. tydzień / 2. tydzień) wyniósł $3,2 \pm 1,3$. Stężenie minimalne C_{min} tocilizumabu ustabilizowało się po 12. tygodniu. Parametry średniej przewidywanej ekspozycji na tocilizumab były podobne w obu grupach różniących się masą ciała.

U pacjentów z uMIZS centralna objętość dystrybucji wynosiła 35 ml/kg a obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 60 ml/kg, w związku z czym objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 95 ml/kg. Liniowy klirens leku oceniany jako parametr w farmakokinetycznej analizie populacji wynosił 0,142 ml/godz./kg. Okres półtrwania tocilizumabu u chorych na uMIZS wynosi do 23 dni dla obu kategorii masy ciała (8 mg/kg dla masy ciała ≥ 30 kg lub 12 mg/kg dla masy ciała < 30 kg) w 12. tygodniu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka: 30 miesięcy

Produkt rozcieńczony: Sporządzony roztwór do infuzji po rozcieńczeniu w roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9 %) zachowuje stabilność fizyko-chemiczną przez 24 godziny w temperaturze 30°C.

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

Produkt RoActermra jest dostarczany jako jałowy roztwór, który nie zawiera środków konserwujących.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową powinny zostać ocenione wzrokowo przed podaniem. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych nierozpuszczonych cząstek.

Chorzy na RZS i chorzy na uMIZS ≥ 30 kg

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

Chorzy na uMIZS < 30 kg

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

Produkt RoActemra jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

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

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

16 stycznia 2009

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**

- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Podmiot Odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć zestaw materiałów edukacyjnych odnoszących się do wskazań RZS i uMIZS, wszystkim lekarzom, po których spodziewane jest przepisywanie/używanie produktu RoActemra, zawierający elementy wymienione poniżej:

- Zestaw informacji dla lekarza
- Zestaw informacji dla pielęgniarki
- Zestaw informacji dla pacjenta

Przed dystrybucją materiałów edukacyjnych Państwo Członkowskie jest zobligowane do ustalenia zawartości i formatu materiałów edukacyjnych oraz planu dotyczącego ich komunikacji z kompetentnymi narodowymi władzami.

Zestaw informacji dla lekarza powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Obliczenie dawki (chorzy na RZS i uMIZS), przygotowanie infuzji i częstość podawania infuzji
- Ryzyko ciężkich zakażeń
 - Produktu nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem lub jeśli podejrzewa się występowanie zakażenia
 - Produkt może osłabiać dolegliwości i objawy ostrego zakażenia opóźniając rozpoznanie
- Ciężkie reakcje związane z infuzją i postępowanie w przypadku ich wystąpienia
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości i postępowanie w przypadku ich wystąpienia
- Ryzyko perforacji żołądkowo-jelitowych, szczególnie u pacjentów z zapaleniem uchyłków lub wrzodami jelitowymi w wywiadzie
- Zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych

- Zestaw informacji dla pacjenta (przekazywany pacjentowi przez wykwalifikowany personel medyczny)
- Rozpoznawanie zespołu aktywacji makrofagów u chorych na uMIZS
- Zalecenia dotyczące konieczności przerwania leczenia u pacjentów z uMIZS

Zestaw informacji dla pielęgniarki powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Zapobieganie błędom medycznym i reakcji związanych z infuzją
 - Przygotowanie infuzji
 - Częstość podawania infuzji
- Obserwacja pacjenta pod względem występowania reakcji związanych z infuzją
- Zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych

Zestaw informacji dla pacjenta powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Ulotkę dla pacjenta
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta
 - dla przedstawienia ryzyka rozwoju zakażeń, których przebieg w przypadku braku leczenia może być ciężki. Oprócz tego mogą się pojawić ponownie niektóre wcześniejsze zakażenia.
 - dla przedstawienia ryzyka wystąpienia u pacjentów przyjmujących produkt RoActemra powikłania uchyłkowości jelit, którego przebieg przy braku leczenia może być poważny.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w Module 1.8.1 dokumentacji rejestracyjnej, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 12.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Podmiot odpowiedzialny będzie składał PSUR w odstępach sześciomiesięcznych o ile CHMP nie zalecił inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
80 mg/4 ml
1 fiolka o pojemności 4 ml
4 fiolki o pojemności 4 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 200 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
200 mg/10 ml
1 fiolka o pojemności 10 ml
4 fiolki o pojemności 10 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Tocilizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 fiolka zawiera 400 mg tocilizumabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Polisorbat 80, sacharoza, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i woda do wstrzykiwań. Dokładna informacja znajduje się w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
400 mg/20 ml
1 fiolka o pojemności 20 ml
4 fiolki o pojemności 20 ml

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do infuzji dożylniej po rozcieńczeniu
Lek powinien być użyty bezpośrednio po sporządzeniu roztworu
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

Nie zamrażać

Fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/ml jałowy koncentrat
Tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

80 mg/4 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/ml jałowy koncentrat
Tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg/10 ml

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

RoActemra 20 mg/ml jałowy koncentrat
Tocilizumab
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Infuzja iv.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg/20 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

RoActemra 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Tocilizumab

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Oprócz tej ulotki lekarz wręczy pacjentowi także **Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta**, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których chory powinien wiedzieć przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem RoActemra.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek RoActemra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku RoActemra
3. Jak przyjmować lek RoActemra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek RoActemra
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK ROACTEMRA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek RoActemra zawiera substancję czynną o nazwie tocilizumab, przeciwciało monoklonalne, które blokuje działanie specyficznego białka (cytokiny) zwanego interleukiną-6. Białko to bierze udział w procesach zapalnych w organizmie, a jego zablokowanie może zmniejszać stan zapalny.

Lek RoActemra jest stosowany w leczeniu dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS), chorobą autoimmunologiczną o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie nie powiodło się. Lek RoActemra pomaga złagodzić objawy takie jak ból i obrzęk stawów oraz może również poprawić sprawność pacjenta w radzeniu sobie z codziennymi czynnościami. Wykazano, że lek RoActemra spowalnia postęp uszkodzenia chrząstki i kości stawów spowodowany przez chorobę oraz powoduje poprawę zdolności pacjenta do wykonywania codziennych aktywności.

Lek RoActemra podaje się zwykle w skojarzeniu z metotreksatem. Jeżeli lekarz stwierdzi, że leczenie metotreksatem nie jest wskazane, lek RoActemra może być podany w monoterapii.

Lek RoActemra jest także stosowany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat. Jest to choroba zapalna, która powoduje ból i obrzęki w obrębie co najmniej jednego stawu oraz wywołuje gorączkę i wysypkę. Lek RoActemra jest stosowany w celu łagodzenia objawów uMIZS i może być podawany sam lub w skojarzeniu z metotreksatem.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ROACTEMRA

Nie stosować leku RoActemra

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na tocilizumab lub którykolwiek z pozostałych składników leku RoActemra (wymienione w punkcie 6 „Co zawiera lek RoActemra”).

- jeśli u pacjenta występuje czynne, ciężkie zakażenie.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek RoActemra

- Jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna taka jak: uczucie ściskania w klatce piersiowej, świszczący oddech, ciężkie zawroty głowy, opuchlizna warg lub wysypka na skórze podczas lub po podaniu leku, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza prowadzącego.
- Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zakażenie, trwające krótko lub długo, lub gdy często powtarzają się zakażenia. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o złym samopoczuciu. Lek RoActemra może osłabiać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń, co może spowodować nasilenie toczącego się zakażenia lub zwiększyć prawdopodobieństwa wystąpienia nowego zakażenia.
- Jeśli pacjent choruje na gruźlicę należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zbada pacjenta poszukując oznak i objawów gruźlicy przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występowały wrzody jelitowe lub zapalenie uchyłków jelita, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Objawy obejmują: ból brzucha i niewyjaśnione zmiany w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę wątroby, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz może podjąć decyzję o zbadaniu czynności wątroby przed rozpoczęciem podawania leku RoActemra.
- Jeśli pacjent został zaszczepiony niedawno lub planuje poddać się szczepieniu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Niektóre rodzaje szczepionek nie powinny być podawane w trakcie leczenia lekiem RoActemra. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia lekiem RoActemra u wszystkich pacjentów, a w szczególności u chorych na uMIZS, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji, zgodnie z aktualnymi wytycznymi.
- Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił zespół aktywacji makrofagów, należy zgłosić to lekarzowi. Lekarz zadecyduje, czy pacjent nadal może przyjmować lek RoActemra.
- Jeśli pacjent choruje na raka, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Lekarz zadecyduje, czy pacjent może nadal przyjmować lek RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, takie jak podwyższone ciśnienie tętnicze krwi i podwyższone stężenie cholesterolu, należy o tym powiadomić lekarza prowadzącego. Parametry te należy kontrolować w trakcie leczenia lekiem RoActemra.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lekarz prowadzący będzie kontrolował stan pacjenta.

Przed podaniem leku RoActemra lekarz prowadzący zleci badanie krwi, by ocenić, czy u pacjenta nie występuje niska liczba białych krwinek lub płytek krwi albo zwiększona aktywność enzymów wątrobowych.

Lek RoActemra nie jest zalecany do stosowania w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Lek RoActemra może zmieniać działanie innych leków, a dawki tych leków mogą wymagać odpowiedniego dostosowania. Pacjent oraz rodzice/opiekunowie chorego

na uMIZS powinni poinformować lekarza prowadzącego o wszystkich lekach zawierających następujące substancje czynne:

- atorwastatyna, stosowana w celu obniżenia stężenia cholesterolu;
- blokery kanału wapniowego, np. amlodypina, stosowana w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi;
- teofilina, stosowana w leczeniu astmy;
- warfaryna, stosowana jako lek przeciwkrzepliwy;
- fenytoina, stosowana w leczeniu drgawek;
- cyklosporyna, stosowana w celu osłabienia układu immunologicznego podczas przeszczepu narządów;
- benzodiazepiny, np. temazepam, stosowany w celu zmniejszenia lęku.

Z powodu braku badań klinicznych nie należy stosować leku RoActemra z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu RZS i uMIZS.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest lub może być w ciąży, planuje zajście w ciążę lub jeśli karmi piersią, powinna poinformować lekarza prowadzącego. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem RoActemra i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Lek RoActemra nie powinien być stosowany w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne.

Nie wiadomo czy lek RoActemra przenika do mleka ludzkiego. Jeżeli pacjentka karmi piersią i ma otrzymywać lek RoActemra, powinna przerwać karmienie piersią. Przed rozpoczęciem karmienia piersią powinny upłynąć co najmniej 3 miesiące od ostatniej dawki leku RoActemra.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie ma badań dotyczących wpływu leku RoActemra na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Biorąc pod uwagę, że zawroty głowy były często zgłaszanym działaniem niepożądanym, pacjentom, u których występują zawroty głowy, nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu, do czasu ustąpienia objawu.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku RoActemra

Lek zawiera 26,55 mg sodu w dawce maksymalnej wynoszącej 1200 mg (8,85 mg sodu na jedną fiolkę zawierającą 400 mg preparatu). Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki leku RoActemra poniżej 1025 mg zawierają poniżej 1 mmol sodu (23 mg), tzn. czyli zasadniczo mogą być traktowane jako „wolne od sodu”.

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK ROACTEMRA

Chorzy na RZS

Zazwyczaj stosowana dawka leku RoActemra dla dorosłego pacjenta wynosi 8 mg na kg masy ciała. W zależności od odpowiedzi na leczenie lekarz może zmniejszyć dawkę do 4 mg/kg mc., a następnie z powrotem zwiększyć dawkę do 8 mg/kg mc., gdy jest to konieczne.

Lek RoActemra jest podawany raz na 4 tygodnie, poprzez kroplówkę umieszczoną w jednej z żył (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Chorzy na uMIZS

Prawidłowa dawka leku RoActemra wynosi 8 mg na kg masy ciała dla osób ważących 30 kg lub więcej oraz 12 mg na kilogram masy ciała dla osób ważących mniej niż 30 kg. Dawka ta jest obliczana w oparciu o masę ciała przed każdym podaniem.

Lek RoActemra jest podawany raz na 2 tygodnie poprzez kroplówkę umieszczoną w jednej z żył (wlew dożylny) przez okres jednej godziny.

Po rozcieńczeniu lek RoActemra jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy kontrolują stan pacjenta podczas i po ukończeniu podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, podanie większej niż zalecana dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Pominięcie zastosowania leku RoActemra

Ponieważ lek RoActemra jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę, pominięcie podania zalecanej dawki leku jest mało prawdopodobne. Jednakże, jeśli pacjent jest zaniepokojony taką możliwością, należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Przerwanie stosowania leku RoActemra

Nie należy przerywać przyjmowania leku RoActemra bez wcześniejszego omówienia tego z lekarzem.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku RoActemra, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, RoActemra może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania niepożądane mogą wystąpić do co najmniej 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku RoActemra.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych leku RoActemra należą zakażenia górnych dróg oddechowych, z typowymi objawami takimi jak kaszel, zatkany nos, wodnisty katar, ból gardła i bóle głowy.

Możliwe ciężkie działania niepożądane obejmują ciężkie zakażenia i reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które w nielicznych przypadkach mogą zagrażać życiu.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:

reakcji alergicznej, w trakcie wlewu dożylnego lub po jego zakończeniu, należy **natychmiast** poinformować lekarza:

- trudności z oddychaniem lub zawroty głowy,
- wysypka, świąd skóry, bąble pokrzywkowe, obrzęk warg.

infekcji, należy **tak szybko jak to możliwe** poinformować lekarza:

- gorączka i dreszcze,
- pęcherze w jamie ustnej lub na skórze,
- ból brzucha,
- uporczywe bóle głowy.

Opisane powyżej objawy mogą sygnalizować wystąpienie wymienionych w dalszej części niniejszej ulotki działań niepożądanych, przy czym pojawienie się każdego z nich obserwowano w badaniach klinicznych z lekiem RoActemra.

Działania niepożądane mogą wystąpić z określonymi częstościami, zdefiniowanymi poniżej:

- bardzo częste: występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów
- częste: występują od 1 do 10 pacjentów na 100
- niezbyt częste: występują od 1 do 10 pacjentów na 1 000
- rzadkie: występują od 1 do 10 pacjentów na 10 000
- bardzo rzadkie: występują rzadziej niż u 1 pacjenta na 10 000

- nieznaną częstość: na podstawie dostępnych danych nie można określić częstości

Bardzo częste działania niepożądane: zakażenia górnych dróg oddechowych takie jak kaszel lub przeziębienie, wysokie stężenie cholesterolu.

Częste działania niepożądane: zakażenie płuc (zapalenie płuc), zmiany na wargach (opryszczka wargowa, zmiany spowodowane wirusem *herpes simplex*), pęcherze, półpasiec (zmiany spowodowane wirusem *herpes zoster*) zakażenia skóry czasami z towarzyszącą gorączką i dreszczami, niska liczba białych krwinek obserwowana podczas badania krwi (neutropenia, leukopenia), ból głowy, zawroty głowy, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (podwyższone wartości transaminaz wątrobowych), zwiększone stężenie bilirubiny wykazywane podczas badania krwi, wysypka i świąd skóry, pokrzywka, zatrzymanie wody w organizmie (obrzęki) w kończynach dolnych, kaszel, spłyconie oddechu, zwiększenie masy ciała, zakażenie w obrębie oka (zapalenie spojówek) i reakcje alergiczne (nadwrażliwości).

Niezbyt częste działania niepożądane: zapalenie uchyłków jelita (gorączka, nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha), czerwone i obrzmiałe (zmienione zapalnie) obszary w jamie ustnej, wysokie stężenie lipidów we krwi (triglicerydów), wrzód żołądka, kamica nerkowa oraz niedoczynność tarczycy.

Bardzo rzadkie działania niepożądane: niska liczba we krwi białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Chorzy na uMIZS

Na ogół działania niepożądane u chorych na MIZS były podobne do działań występujących u chorych na RZS opisanych powyżej.

Jeśli nasili się którykolwiek z wymienionych objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK ROACTEMRA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek RoActemra

- Substancją czynną leku jest tocilizumab.
Każda fiołka 4 ml zawiera 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Każda fiołka 10 ml zawiera 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Każda fiołka 20 ml zawiera 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
- Ponadto lek zawiera polisorbit 80, sacharozę, disodu fosforan dwunastowodny, sodu diwodorofosforan dwuwodny i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek RoActemra i co zawiera opakowanie

Lek RoActemra jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Koncentrat jest płynem przezroczystym do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.

Lek RoActemra jest dostarczany w fiołkach zawierających 4 ml, 10 ml lub 20 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Opakowania zawierają 1 lub 4 fiołki. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

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

Malta
(See United Kingdom,
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000)

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Marketing Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

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

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

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

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

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

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

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Ireland

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki:

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

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:**Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem**

Leki przeznaczone do podawania drogą pozajelitową (parenteralną) powinny przed podaniem zostać ocenione wzrokowo na obecność cząstek lub zmiany zabarwienia. Do rozcieńczenia nadaje się wyłącznie roztwór przezroczysty do opalizującego, o kolorze od bezbarwnego do bladożółtego i pozbawiony widocznych nierozpuszczonych cząstek.

Chorzy na RZS i chorzy na uMIZS ≥ 30 kg

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

Chorzy na uMIZS < 30 kg

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

Produkt RoActemra jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.

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