

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mL koncentratu zawiera 20 mg tocilizumabu*

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

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

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Produkt 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.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

Chorzy na RZS

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

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

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

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

- Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć dawkę produktu 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
ANC 0,5 do 1	Przejściowe przerwanie podawania produktu RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie > $1 \times 10^9/l$, 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

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

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

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Chorzy na uMIZS

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

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

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

z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe 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
> 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	Przejściowe 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	<p>Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe</p> <p>Przejściowe przerwanie podawania produktu RoActemra</p> <p>Gdy liczba płytek krwi wzrośnie > 100 x 10³/μL, należy wznowić podawanie produktu RoActemra</p>
< 50	<p>Przerwanie podawania produktu RoActemra</p> <p>Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta uMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.</p>

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

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

Chorzy na wMIZS

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

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

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

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x górna granica normy (GGN)	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy przerwać podawanie produktu RoActemra do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejsiowo przerwać podawanie produktu 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 produktu RoActemra u pacjenta z wMIZS w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

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

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

- Mała liczba płytek krwi

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

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

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

U starszych pacjentów

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

Osoby z zaburzoną czynnością nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek. Produkt 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, uMIZS, wMIZS i CRS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

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

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt 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 rozwinię 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 i śródmiąższowa choroba płuc), które mogą predysponować do zakażeń.

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

Gruźlica

Podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych, pacjenci chorzy na RZS, uMIZS i wMIZS, przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra 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. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórnoo oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u pacjentów ciężko chorych lub u pacjentów o obniżonej odporności.

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

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu 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 większy i mogą one stanowić potencjalne zagrożenie dla życia pacjentów, u których uprzednio wystąpiła reakcja nadwrażliwości podczas wcześniejszych wlewów, nawet jeżeli otrzymali oni w ramach premedykacji przed podaniem wlewu steroidy 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).

Hepatotoksyczność

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

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

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

U chorych na RZS, uMIZS i wMIZS, AlAT/AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki, w tym przerwania podawania produktu RoActemra 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.

Zaburzenia hematologiczne

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

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

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

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

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Złośliwe procesy nowotworowe

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

Szczepienia

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

Dzieci i młodzież

Pacjenci z uMIZS

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

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

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

Ekspresja wątrobowych enzymów kompleksu CYP450 jest hamowana przez cytokiny, takie jak IL-6, które stymulują przewlekły proces zapalny. Dlatego też leczenie silnym inhibitorem cytokin, takim jak

tocilizumab, może spowodować odwrócenie tej tendencji z następczym zwiększeniem aktywności CYP450.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Chorzy na RZS

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Chorzy na RZS

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

Okres badania kontrolowanego z podwójnie 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, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

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

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

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Zaburzenia 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		Zespół Stevensa-Johnsona ³
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, hipofibrynogenemia		
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (ze skutkiem śmiertelnym) ^{1, 2, 3}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicydemia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości		
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek		

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność		
Zaburzenia nerek			Kamica nerkowa	
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

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

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

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

Zakażenia

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

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

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość ciężkich zakażeń (bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych) wynosiła 4,7 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji. Zgłoszone ciężkie zakażenia, niektóre zakończone zgonem, obejmowały czynną gruźlicę płucną lub pozapłucną, inwazyjne zakażenia płuc, w tym kandydozę, grzybicę kropidlakową, kokcydiodiomikozę i zakażenie

pneumocystis jiroveci, zapalenie płuc, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, półpasiec, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, zapalenie uchyłków jelita, sepsę i bakteryjne zapalenie stawów. Zgłaszano również przypadki zakażeń oportunistycznych.

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

Immunogenność

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

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

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

tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Zgłaszano przypadki zakażeń z neutropenią.

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

Płytki krwi

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

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

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

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

Parametry gospodarki lipidowej

W trakcie 6-miesięcznych kontrolowanych badań klinicznych często zgłaszano zwiększenie wartości parametrów gospodarki lipidowej obejmujące: stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL. Podczas rutynowej oceny parametrów laboratoryjnych u około 24 % pacjentów przyjmujących produkt 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 ślepą próbą i w trakcie długookresowego leczenia, rodzaj oraz częstość występowania zwiększonych wartości parametrów lipidowych była zgodna z danymi uzyskanymi w 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Złośliwe procesy nowotworowe

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

Reakcje skórne

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

Pacjenci z uMIZS i wMIZS

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

Działania niepożądane u chorych na wMIZS i uMIZS leczonych tocilizumabem wymieniono poniżej i przedstawiono w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, Odpowiednie kategorie częstości występowania dla każdego działania niepożądanego są oparte na następującej konwencji: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 2. Lista działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych u chorych na uMIZS i wMIZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem

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

	Zmniejszenie liczby płytek krwi		uMIZS	wMIZS
	Zwiększenie stężenia cholesterolu		uMIZS	wMIZS

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

Chorzy na wMIZS

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

Zakażenia

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

Reakcje związane z infuzją

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

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

Immunogenność

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

Granulocyty obojętnochłonne

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

Płytki krwi

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

Chorzy na uMIZS

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

Na ogół działania niepożądane u chorych na uMIZS i RZS były podobne, patrz punkt 4.8. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych na uMIZS przedstawiono w Tabeli 2. W porównaniu do populacji dorosłych chorych na RZS, działania niepożądane takie jak: zapalenie jamy nosowej i gardła, obniżenie liczby neutrofilii, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i biegunka zgłaszano częściej u chorych na uMIZS. Zwiększenie stężenia cholesterolu było zgłaszane rzadziej u chorych na uMIZS niż u dorosłych chorych na RZS.

Zakażenia

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

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

Reakcje związane z infuzją

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

W czasie 12-tygodniowej fazy kontrolowanej u 16% pacjentów z grupy otrzymującej tocilizumab i u 5,4% pacjentów z grupy placebo w ciągu 24 godzin po wlewie wystąpiły zdarzenia, które w grupie

otrzymującej tocilizumab obejmowały m.in. wysypkę, pokrzywkę, biegunkę, dyskomfort w nadbrzuszu, bóle stawów i bóle głowy. Jedno z tych zdarzeń (pokrzywka), zostało uznane za ciężkie.

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

Immunogenność

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

Granulocyty obojętnochłonne

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

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

Płytki krwi

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

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

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

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

Immunoglobulina G

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

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

Pacjenci z CRS

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

Dzieci i młodzież

Nie odnotowano przypadku przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym 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

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia osoczowego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. 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 uległo zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca trwania leczenia.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 placebo w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD. Pierwszorzędownym punktem końcowym tych pięciu badań był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 20 w 24. tygodniu.

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

Badanie II, trwające dwa lata, z zaplanowaną analizą wyników w 24., 52. i w 104. tygodniu, objęło 1196 pacjentów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź kliniczną na metotreksat. Tocilizumab w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo podawano z zachowaniem zasad zaślepienia raz na cztery tygodnie przez okres 52 tygodni w skojarzeniu ze stałą dawką metotreksatu (od 10 do 25 mg na tydzień). Po 52.

tygodniu, wszyscy pacjenci mieli możliwość leczenia tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. w ramach badania otwartego. Z grupy pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy placebo + MTX i ukończyli badanie, 86% otrzymało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w 2. roku. Pierwszorzędownym punktem końcowym w 24. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współistniejące pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zapobieganie uszkodzeniu stawów i poprawę sprawności fizycznej.

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

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

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

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach, u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. stwierdzono po 6 miesiącach istotnie statystycznie większą częstość odpowiedzi na leczenie ACR 20, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 3). W badaniu I, dowiedziono wyższości tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg mc. od czynnego produktu porównawczego - metotreksatu.

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

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

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

W analizie zbiorczej badań II, III i IV odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 20, 50, 70 był istotnie wyższy (odpowiednio 59 % vs 50 %, 37 % vs 27 %, 18 % vs 11 %) w grupie otrzymującej

tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD, w porównaniu do grupy leczonej tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,03$). Podobnie odsetek pacjentów, u których stwierdzono remisję według wskaźnika aktywności choroby DAS28 ($DAS28 < 2,6$) był istotnie wyższy (odpowiednio 31 % vs 16 %) wśród chorych otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych tocilizumabem w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Tabela 3. Odpowiedzi ACR w badaniach kontrolowanych placebo / MTX / DMARDs (% pacjentów)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

PBO - placebo

DMARD - lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

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

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

Duża odpowiedź kliniczna

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

Odpowiedź radiologiczna

W badaniu II u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem oceniano radiologicznie stopień zahamowania zmian strukturalnych stawów i wyrażano jako zmianę w zmodyfikowanej skali Sharpa i jej składowych, liczby nadżerek i zwężeń szpar stawowych. Zahamowanie niszczenia struktury stawu wykazano na podstawie istotnie mniejszej progresji radiologicznej u chorych otrzymujących tocilizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (Tabela 4).

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

Tabela 4. 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 Sharp 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 8 mg/kg mc. + MTX w porównaniu do -0,39 w grupie placebo + MTX. Średnia zmiana wyniku HAQ-DI utrzymywała się do 104. tygodnia w grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX (-0,61).

Stężenie hemoglobiny

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

Tocilizumab w porównaniu z adalimumabem w monoterapii

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

W grupie przyjmującej tocilizumab obserwowano statystycznie istotny większy efekt terapeutyczny w zakresie kontroli aktywności choroby do 24 tygodnia względem stanu początkowego dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany DAS28 oraz wszystkich drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 5).

Tabela 5. Dane dotyczące skuteczności z badania VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	Wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana po 24 tygodniach względem wartości początkowej			
DAS28 (skorygowana średnia)	-1,8	-3,3	
Różnica skorygowanej średniej (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Drugorzędowe punkty końcowe – odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie po 24 tygodniach (b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

Osoby dotychczas nieleczone MTX, wczesne RZS

W trwającym przez 2 lata badaniu VII (WA19926), z planowaną po 52 tygodniach analizą wstępną, uczestniczyło 1162 dorosłych pacjentów z czynnym RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu we wczesnym stadium choroby (średni czas trwania RZS ≤ 6 miesięcy), nieleczonych wcześniej za pomocą MTX. Około 20% pacjentów było leczonych DMARD innym niż metotreksat. W ramach tego badania przez 104 tygodnie oceniano skuteczność w zakresie łagodzenia objawów oraz hamowania postępu uszkodzenia stawów leczenia skojarzonego za pomocą stosowanego dożylnie tocilizumabu w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. co 4 tygodnie i MTX; tocilizumabu stosowanego dożylnie w monoterapii w dawce 8 mg/kg mc. oraz metotreksatu w monoterapii., Pierwszorzędowym punktem końcowym badania

był odsetek pacjentów, którzy po 24 tygodniach osiągnęli remisję wg wskaźnika DAS28 (DAS28 < 2,6). W grupach otrzymujących tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. + MTX oraz tocilizumab w monoterapii osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z grupą otrzymującą MTX w monoterapii. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg mc. + MTX wykazano również statystycznie istotną przewagę pod względem kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. W grupie otrzymującej tocilizumab 8 mg/kg w monoterapii uzyskano większą liczbę odpowiedzi na leczenie pod względem wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, w tym parametrów radiograficznych, w porównaniu z grupą otrzymującą metotreksat w monoterapii. W ramach tego badania analizowano również parametry remisji RZS wg definicji ACR/EULAR (wg zestawu kryteriów lub wg wskaźnika) jako z góry określone eksploracyjne punkty końcowe. W grupach otrzymujących tocilizumab obserwowano większe odsetki odpowiedzi. W Tabeli 6 przedstawiono wyniki badania VII.

Tabela 6. Wyniki badania VII (WA19926) dotyczące skuteczności u chorych na RZS we wczesnym etapie choroby, nieleczonych uprzednio MTX.

			TCZ 8 mg/kg mc. + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg mc. + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg mc. + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
		Główny punkt końcowy				
Remisja wg DAS28						
	Tydzień 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe				
Remisja wg DAS28						
	Tydzień 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR						
	Tydzień 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	Tydzień 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
		ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
		ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
Kwestionariusz HAQ-DI (średnia skorygowana zmiana wobec wartości wyjściowej)						
	Tydzień 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiologiczne punkty końcowe (średnia zmiana wobec wartości wyjściowych)				
	Tydzień 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Nadżerki	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Brak progresji radiologicznej n (%) (zmiana pod względem mTSS o wartości ≤0 wobec wartości wyjściowej)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Eksploracyjne punkty końcowe				

	TCZ 8 mg/kg mc. + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg mc. + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg mc. + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
Tydzień 24: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
Remisja wg wskaźnika ACR/EULAR, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Tydzień 52: Remisja wg kryteriów ACR/EULAR, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Remisja wg wskaźnika ACR/EULAR, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

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

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

W wszystkich przypadkach skuteczność leczenia porównywano wobec leczenia w schemacie placebo + MTX. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

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

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS

Skuteczność kliniczna

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

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

Odpowiedź kliniczna

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których w 12. tygodniu wystąpiła poprawa zestawu kluczowych kryteriów ACR dla MIZS o co najmniej 30% (odpowiedź ACR30 dla MIZS) przy braku gorączki (niezarejestrowanie temperatury $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ przez poprzedzające 7 dni). Ten punkt końcowy osiągnęło 85% (64/75) pacjentów leczonych tocilizumabem i 24,3% (9/37) pacjentów leczonych placebo. Różnice te były wysoce istotne statystycznie ($p < 0,0001$).

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30, 50, 70 i 90 dla MIZS przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Częstości odpowiedzi ACR dla MIZS w 12. tygodniu (% pacjentów)

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

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

Działania ogólnoustrojowe

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

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

Stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidu

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

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

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

Parametry laboratoryjne

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

Chorzy na wMIZS

Skuteczność kliniczna

Skuteczność tocilizumabu była oceniana w trzyczęściowym badaniu WA19977 obejmującym otwartą fazę kontynuacji z udziałem dzieci z czynnym wMIZS. Część I składała się z trwającej 16 tygodni fazy wstępnej leczenia tocilizumabem ($n=188$). Część II stanowiła 24-tygodniowa randomizowana, podwójnie zaślepiąca, kontrolowana placebo faza odstawienia leku ($n=163$). Część III była trwającą 64 tygodnie fazą otwartą badania. W części I pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg spełniający wymogi kwalifikacji do badania przyjmowali tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci o masie ciała < 30 kg zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. dożylnie co 4 tygodnie (4 dawki). Pacjenci, którzy ukończyli Część I badania i u których po 16 tygodniach wystąpiła odpowiedź na poziomie przynajmniej ACR30 dla MIZS względem stanu początkowego byli kwalifikowani do włączenia

do zaślepionej fazy odstawienia leku (Część II). W Części II, pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej tocilizumab (taka sama dawka jak w Części I) lub placebo w stosunku 1:1 i podzielono wg jednoczesnego stosowania MTX i kortykosteroidu. Każdy pacjent kontynuował udział w Części II badania aż do 40. tygodnia lub do czasu spełnienia kryteriów zaostżenia ACR30 dla MIZS (względem 16. tygodnia) i zakwalifikowania się do zakończenia leczenia tocilizumabem (taka sama dawka jak w Części I).

Odpowiedź kliniczna

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

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

W tabeli 8 przedstawiono odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedzi ACR 30/50/70 dla MIZS w tygodniu 40, podczas fazy odstawienia leku (Część II), względem stanu początkowego. W analizie statystycznej, pacjentów u których doszło do zaostżenia choroby podczas Części II badania (którzy otrzymali leczenie tocilizumabem) lub pacjentów wyłączonych z badania, zdefiniowano jako nieodpowiadających na leczenie. W dodatkowych analizach obejmujących odpowiedzi na leczenie ACR dla MIZS, uwzględniających dane z tygodnia 40, niezależnie od stanu zaostżenia choroby, wykazały, że do 40 tygodnia 95,1% pacjentów, którzy otrzymali stałe leczenie tocilizumabem uzyskali odpowiedź ACR30 dla MIZS lub wyższą.

Tabela 8. Wskaźniki odpowiedzi ACR dla MIZS w 40. tygodniu względem stanu początkowego (odsetek pacjentów).

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

** $p<0,01$, tocilizumab vs. placebo*

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

Jak przedstawiono w Tabeli 9, częstość odpowiedzi ACR była liczbowo mniejsza u chorych wcześniej leczonych lekami biologicznymi.

Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria zaostżenia ACR30 dla MIZS w 40. tygodniu oraz liczba i odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ACR 30/50/70/90 w 40. tygodniu, z podziałem według wcześniejszego stosowania leków biologicznych (populacja ITT – II część badania.)

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

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

CRS

Skuteczność produktu leczniczego RoActemra w leczeniu CRS była oceniana w retrospektywnej analizie danych z badań klinicznych dotyczących terapii komórkami T CAR (tisagenlecleucel i axicabtagene ciloleucel) w leczeniu złośliwych nowotworów krwi. Pacjentów, których można było poddać ocenie leczono tocilizumabem w dawce 8 mg/kg (12 mg/kg w przypadku pacjentów o masie ciała < 30 kg) z dodatkową wysoką dawką kortykosteroidów lub bez wysokiej dawki kortykosteroidów, z powodu ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS; w analizie uwzględniono tylko pierwszy epizod CRS. Populacja włączona do oceny skuteczności w kohorcie otrzymującej tisagenlecleucel obejmowała 28 mężczyzn i 23 kobiety (łącznie 51 pacjentów), których mediana wieku wynosiła 17 lat (zakres: 3–68 lat). Mediana czasu od wystąpienia CRS do pierwszej dawki tocilizumabu wynosiła 3 dni (zakres: 0–18 dni). Ustąpienie CRS zdefiniowano jako brak gorączki i konieczności stosowania wazopresorów (leków zwężających naczynia krwionośne) przez co najmniej 24 godziny. Pacjentów uznawano za osoby odpowiadające na leczenie, jeśli CRS ustąpił w ciągu 14 dni od podania pierwszej dawki tocilizumabu, jeśli potrzebne były nie więcej niż 2 dawki produktu leczniczego RoActemra oraz jeśli w leczeniu nie stosowano leków innych niż produkt leczniczy RoActemra i kortykosteroidy. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (76,5%; 95% CI: 62,5%–87,2%) uzyskało odpowiedź. W niezależnej kohorcie liczącej 15 pacjentów (zakres: 9–75 lat) z CRS indukowanym przez axicabtagene ciloleucel odpowiedź wystąpiła u 53% chorych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chorzy na RZS:

Podanie dożylnie

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

Następujące parametry (przewidywane średnie \pm odchylenie standardowe) zostały oszacowane dla dawki 8 mg/kg mc. tocilizumabu podawanego co 4 tygodnie: powierzchnia pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC) = 38000 ± 13000 h $\mu\text{g/mL}$, stężenie minimalne $C_{\min} = 15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/mL}$ i stężenie maksymalne (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/mL}$, zaś współczynniki akumulacji dla AUC i C_{\max} były niskie i wynosiły odpowiednio 1,32 oraz 1,09. Zgodnie z przewidywaniami opartymi na nieliniowym klirensie niższych stężeń, współczynnik akumulacji był wyższy dla C_{\min} (2,49). Stan równowagi został osiągnięty po pierwszym podaniu leku dla C_{\max} , oraz odpowiednio po 8 i 20 tygodniach dla AUC i C_{\min} . Wartości AUC, C_{\min} i C_{\max} tocilizumabu zwiększały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Przy masie ciała ≥ 100 kg przewidywane średnie (\pm SD) powierzchni pola pod krzywą w stanie równowagi (AUC), C_{\min} i C_{\max} dla tocilizumabu wynosiły odpowiednio: 50000 ± 16800 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/mL}$ i $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/mL}$; były one większe od średnich wartości dla całej populacji pacjentów (tzn. każdej masy ciała) wymienionych powyżej. Krzywa odpowiedzi na leczenie w zależności od dawki tocilizumabu spłaszcza się przy większej ekspozycji. Skutkuje to mniejszym przyrostem efektywności leczenia wraz 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 3,72 l, obwodowa objętość dystrybucji wynosiła 3,35 l, co w efekcie oznaczało objętość dystrybucji w stanie równowagi wynoszącą 7,07 l.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym 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 9,5 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 18 do 6 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 3,2 raza i 30 razy wyższe dla dawki 8 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 4 mg/kg mc.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Wiek, płeć i rasa: Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że u dorosłych chorych na RZS 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 140 chorych na uMIZS leczonych dawką 8 mg/kg mc. podawaną dożylnie co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 12 mg/kg mc. dożylnie podawaną co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała < 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co tydzień (pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg), dawką 162 mg podawaną podskórnie co 10 dni lub co 2 tygodnie (pacjenci o masie ciała poniżej 30 kg).

Tabela 10. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po dożylnym podaniu leku pacjentom z uMIZS

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

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

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

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

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

Chorzy na wMIZS

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

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

Parametr farmakokinetyczny produktu RoActemra	8 mg/kg mc. Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg mc. Q2W poniżej 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	<u>183 \pm 42,3</u>	<u>168 \pm 24,8</u>
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	<u>6,55 \pm 7,93</u>	<u>1,47 \pm 2,44</u>
$C_{\text{średnie}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	<u>42,2 \pm 13,4</u>	<u>31,6 \pm 7,84</u>
Skumulowane C_{max}	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Skumulowane C_{min}	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ}^*	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

Dostępne dane przedkliniczne nie wskazują na istnienie wpływu leczenia tocilizumabem na płodność. Nie zaobserwowano wpływu na narządy hormonalnie czynne i wchodzące w skład układu rozrodczego w przeprowadzonych na małpach badaniach nad toksycznością przewlekłą, jak również nie stwierdzono

zaburzeń zdolności reprodukcyjnych u myszy pozbawionych IL-6. Podawanie tocilizumabu małpom *Cynomolgus* w okresie wczesnej ciąży nie wiązało się z bezpośrednim lub pośrednim działaniem szkodliwym na przebieg ciąży lub rozwój zarodka. Jednakże, odnotowano nieznaczne zwiększenie częstości poronień (śmierci embrionalno-płodowej) przy ekspozycji ustrojowej na wysokie dawki (> 100 x narażenie u ludzi) w grupie, której podawano dawkę w wysokości 50 mg/kg mc./dobę w porównaniu do placebo lub do innych – otrzymujących niższe dawki – grup badanych. Pomimo iż IL-6 nie wydaje się być cytokiną o decydującym znaczeniu dla wzrostu płodu lub dla immunologicznej kontroli matka-płód, to jednak nie można wykluczyć związku obserwowanych zdarzeń z podawaniem tocilizumabu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zalecenia dotyczące rozcieńczenia przed podaniem

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

Chorzy na RZS i CRS (≥ 30 kg)

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

Dzieci i młodzież

Chorzy na uMIZS, wMIZS i CRS ≥ 30 kg

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

Chorzy na uMIZS i CRS < 30 kg

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

Chorzy na wMIZS < 30 kg

Z worka do infuzji o pojemności 50 mL należy z zachowaniem zasad aseptyki usunąć ilość jałowego, apirogenego roztworu do wstrzykiwań chlorku sodu 9 mg/mL (0,9 %) równą objętości koncentratu RoActemra wymaganej do uzyskania dawki dla pacjenta. Potrzebną ilość koncentratu RoActemra (**0,5 mL/kg**) należy pobrać z fiołki i wstrzyknąć do worka do infuzji o pojemności 50 mL. Końcowa

objętość powinna wynosić 50 mL. W celu wymieszania roztworu należy delikatnie obrócić worek do infuzji, unikając spienienia.

Produkt RoActemra jest przeznaczony tylko do jednorazowego użytku.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23 lipca 2020

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