

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (ACTPen).

Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.

4. SZCZEGÓLNE 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 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi (patrz punkt 4.2).

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 12 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX (patrz punkt 4.2). Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

Dawkowanie

RZS

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

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

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

GCA

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

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

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

RZS i GCA

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

- Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych

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

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (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 od 0,5 do 1	Przerwanie podawania produktu RoActemra Gdy wartość ANC wzrośnie $> 1 \times 10^9/l$, należy wznowić podawanie produktu RoActemra co drugi tydzień i przejść do podawania cotygodniowego, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
ANC $< 0,5$	Przerwanie podawania produktu RoActemra

- Mała liczba płytek krwi

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

RZS i GCA

Pominięta dawka

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

Szczególne grupy pacjentów

U starszych pacjentów

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

Osoby z niewydolnością nerek

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

Osoby z niewydolnością wątroby

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

Dzieci

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

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

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

Chorzy na uMIZS

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

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

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

Chorzy na wMIZS

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

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

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

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

- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących enzymów wątrobowych

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
> 1 do 3 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równoległe 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 AlAT/AspAT.
> 3 do 5 x GGN	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równoległe MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. Przejdźciowo przerwać podawanie produktu RoActemra do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla wartości > 1 do 3 x GGN.
> 5 x GGN	Przerwać podawanie produktu RoActemra. Decyzja o przerwaniu podawania produktu RoActemra u pacjenta z uMIZS lub wMIZS w związku z nieprawidłowymi

	wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.
--	--

- Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANC)

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

- Mała liczba płytek krwi

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

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

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

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

Pominięta dawka

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

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

Sposób podawania

Produkt RoActemra jest przeznaczony do stosowania podskórnego.

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

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Identyfikowalność

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

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt 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 bądź z chorobami współistniejącymi tj. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc, które mogą predysponować do zakażeń.

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

Gruźlica

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

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

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków u chorych leczonych produktem RoActemra (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

towarzystwą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

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

Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności 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 (górna granica normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times$ GGN.

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

Zaburzenia hematologiczne

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

U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra, nie zaleca się rozpoczęcia 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 (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu L$). Nie zaleca się kontynuowania leczenia u pacjentów z $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu L$.

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

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

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

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

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

Zaburzenia neurologiczne

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

Nowotwór złośliwy

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

Szczepienia

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości (atenuowanych) podczas leczenia produktem 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 szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu szczepień, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem 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 chorych na RZS. Nie zaleca się podawania leku RoActemra w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

GCA

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

uMIZS

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych pacjentów.

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

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

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

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

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

Rozpoczynając lub kończąc leczenie produktem RoActemra, należy monitorować chorych przyjmujących leki, których dawki dobiera się indywidualnie, a które są metabolizowane przez enzymy CYP450 3A4, 1A2 lub 2C9 (np. metyloprednizolon, deksametazon, (z możliwością wystąpienia zespołu odstawienia sterydów), atorwastatyna, blokery kanału wapniowego, teofilina, fenpropion, warfaryna, fenytoina, cyklosporyna lub benzodiazepiny), gdyż może być konieczne zwiększenie dawek poszczególnych leków

w celu utrzymania właściwego działania leczniczego. Ze względu na długi okres półtrwania ($t_{1/2}$) wpływ produktu RoActemra na aktywność enzymów CYP450 może utrzymywać się kilka tygodni po zaprzestaniu podawania leku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt RoActemra przenika do mleka kobiecego. Nie badano przenikania produktu RoActemra do mleka u zwierząt. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania leku 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 produktem RoActemra 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Lista działań niepożądanych zebranych w tabelach

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie

oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w Tabeli 1 i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Odpowiednie kategorie częstości występowania opierają się na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, Neutropenia, Hipofibrynogenemia	-	
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia narządu wzroku	-	Zapalenie spojówek	-	
Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyny w miejscu podania leku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości	-	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Wywołane przez lek uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczka, Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii			Rzadko
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	
Zburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja (skutek śmiertelny) ^{1, 2, 3}
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita	
Badania laboratoryjne	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej*	-	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	-	Hipertrójglicerydemia	
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zawroty głowy	-	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Kamica nerkowa	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność	-	
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, pokrzywka	-	Zespół Stevensa-Johnsona ³
Zaburzenia naczyń	-	Nadciśnienie	-	

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

¹ Patrz punkt 4.3

² Patrz punkt 4.4

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

Stosowanie podskórne

RZS

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

podskórnice w porównaniu z częstością reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której podawano podskórnice placebo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Immunogenność

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

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

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

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

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

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

Płytki krwi

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

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

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

Stosowanie podskórne

uMIZS

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

Zakażenia

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Immunogenność

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

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

Stosowanie podskórne

wMIZS

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

Zakażenia

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Immunogenność

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

Odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

Stosowanie podskórne

GCA

Bezpieczeństwo podskórnego stosowania produktu RoActemra oceniano w jednym badaniu III fazy (WA28119) z udziałem 251 pacjentów z GCA. Całkowity czas trwania wyrażony w liczbie pacjentolat w populacji leczonej produktem RoActemra wyniósł 138,5 pacjentolat w 12-miesięcznej fazie badania kontrolowanej placebo z podwójnie ślepą próbą. Ogólny profil bezpieczeństwa obserwowany w grupach

przyjmujących produkt RoActemra był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu RoActemra (patrz Tabela 1).

Zakażenia

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

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Immunogenność

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

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

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

Płytki krwi

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

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

Podanie dożylnie

RZS

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

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

Analizą długookresowej ekspozycji na produkt RoActemra objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu RoActemra w okresie badania kontrolowanego z podwójnie ślepą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów w tej populacji 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 – przez co najmniej jeden rok, 2806 – przez co najmniej 2 lata, a 1222 – przez 3 lata.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W 6-miesięcznych kontrolowanych badaniach klinicznych częstość wszystkich zgłoszonych przypadków zakażeń podczas stosowania produktu RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD wynosiła 127 zdarzeń na 100 pacjentolat w porównaniu do 112 zdarzeń na 100 pacjentolat w przypadku podawania placebo w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD.

W populacji z długookresową ekspozycją na tocilizumab całkowita częstość zakażeń podczas leczenia produktem RoActemra wynosiła 108 zdarzeń na 100 pacjentolat ekspozycji.

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

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

Choroba śródmiąższowa płuc

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Reakcje związane z infuzją

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

Częstość reakcji anafilaktycznych (które wystąpiły ogółem u 8 na 4009 pacjentów, 0,2%) była kilkakrotnie wyższa w przypadku dawki 4 mg/kg mc. w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. Klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości związane z podawaniem produktu RoActemra i wymagające przerwania podawania leku zgłoszono ogółem u 56 na 4009 pacjentów (1,4%) leczonych produktem RoActemra w ramach badań klinicznych kontrolowanych i otwartych. Reakcje te zazwyczaj obserwowano podczas drugiego do piątego wlewu dożylnego produktu RoActemra (patrz punkt 4.4). Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano występowanie śmiertelnych przypadków anafilaksji w czasie leczenia z dożylnym podawaniem produktu RoActemra (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

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

Nieprawidłowości hematologiczne:

Granulocyty obojętnochłonne

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

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

Płytki krwi

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

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

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki pancytopenii po dopuszczeniu leku do obrotu.

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

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

Dołączenie leków potencjalnie hepatotoksycznych (np. metotreksatu) do produktu RoActemra podawanego w monoterapii powodowało zwiększenie częstości występowania wzrostów aktywności enzymów wątrobowych. Zwiększenie aktywności AlAT/AspAT > 5 x GGN stwierdzono u 0,7% pacjentów otrzymujących produkt RoActemra w monoterapii oraz u 1,4% pacjentów przyjmujących produkt RoActemra w skojarzeniu z DMARD, przy czym u większości z tych chorych na stałe przerwano leczenie produktem RoActemra. 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 produkt RoActemra w dawce 8 mg/kg mc w skojarzeniu z DMARD. Całkowita częstość występowania zwiększenia stężenia bilirubiny pośredniej > 1 do 2 x GGN wynosiła 5,8%, natomiast u 0,4% pacjentów odnotowano zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej > 2 x GGN.

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

Parametry gospodarki lipidowej

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

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

Złośliwe procesy nowotworowe

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

Reakcje skórne

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Produkt RoActemra wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że produkt RoActemra 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.

Właściwości farmakodynamiczne

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

W badaniu klinicznym WA28119 w GCA obserwowano podobne szybkie zmniejszenie stężenia CRP i OB, wraz z niewielkim zwiększeniem średniego stężenia hemoglobiny w erytrocytach. U zdrowych ochotników, którym podano produkt RoActemra w dawce od 2 do 28 mg/kg mc. dożylnie i 81 do 162 mg podskórnie, 2 do 5 dni po podaniu bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych zmniejszyła się do najniższych wartości. Następnie liczba granulocytów obojętnochłonnych zwiększyła się do wartości wyjściowych w sposób zależny od dawki. U chorych zaobserwowano podobny (jak u zdrowych badanych) spadek całkowitej liczby granulocytów obojętnochłonnych po podaniu produktu RoActemra (patrz punkt 4.8).

Stosowanie podskórne

RZS

Skuteczność kliniczna

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

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

Odpowiedź kliniczna

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

u których uzyskano odpowiedź na leczenie według kryterium ACR20 po 24 tygodniach. Wyniki z badania SC-I pokazano w Tabeli 2.

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

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

TCZ – tocilizumab

^a – populacja zgodnie z protokołem

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

Odpowiedź radiologiczna

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

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

W 24. tygodniu badania SC-II osiągnięto odsetki odpowiedzi ACR20 wynoszące 60,9%, ACR50 wynoszące 39,8% i ACR70 wynoszące 19,7% dla pacjentów leczonych produktem RoActemra

podawanym podskórnie co drugi tydzień, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, gdzie odsetki odpowiedzi wynosiły: ACR20: 31,5%, ACR50: 12,3% i ACR70: 5,0%. Średnia wartość początkowa wskaźnika DAS28 wynosiła 6,7 w grupie pacjentów otrzymujących lek podskórnie i 6,6 w grupie otrzymującej placebo. W 24. tygodniu badania obserwowano znaczący spadek wskaźnika DAS28 od wartości początkowej do 3,1 w grupie otrzymującej lek podskórnie i do 1,7 w grupie otrzymującej placebo; odsetek pacjentów ze wskaźnikiem DAS28 < 2,6 wyniósł 32,0% w grupie otrzymującej lek podskórnie i 4,0% w grupie otrzymującej placebo.

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

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

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

Stosowanie podskórne

uMIZS

Skuteczność kliniczna

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

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

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

Stosowanie podskórne

wMIZS

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

Stosowanie podskórne

GCA

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Drugorzędowe punkty końcowe

Ocena czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia GCA wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt RoActemra raz na tydzień w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu oraz z grupą placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, a także wykazała istotnie mniejsze ryzyko zaostrzenia w grupie otrzymującej podskórnie produkt RoActemra co dwa tygodnie w porównaniu z grupą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (przy porównaniu na poziomie istotności 0,01). Produkt RoActemra podawany podskórnie raz w tygodniu

powodował również klinicznie znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u pacjentów, którzy weszli do badania z nawracającym GCA, jak również u pacjentów z pierwszym wystąpieniem choroby, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią prednizonem (Tabela 4).

Skumulowana dawka glikokortykosteroidów

Skumulowana dawka prednizonu w tygodniu 52. była istotnie niższa w obydwu grupach otrzymujących produkt RoActemra, w porównaniu z dwiema grupami placebo (Tabela 4).

W oddzielnej analizie pacjentów, którzy otrzymali doraźnie prednizon w leczeniu zaostrzenia GCA w pierwszych 52 tygodniach, skumulowana dawka prednizonu była bardzo zróżnicowana. Mediana dawek stosowanych doraźnie u pacjentów z grupy otrzymującej produkt RoActemra raz w tygodniu i raz na dwa tygodnie wyniosła odpowiednio 3129,75 mg i 3847 mg. Obie te wartości były znacząco niższe niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z 26-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu i placebo w skojarzeniu z 52-tygodniową terapią malejącymi dawkami prednizonu, które wynosiły odpowiednio 4023,5 mg i 5389,5 mg.

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu WA28119

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

	Placebo + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=50	Placebo + 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=51	RoActemra 162 mg SC raz w tygodniu + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=100	RoActemra 162 mg SC co dwa tygodnie + 26-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu n=49
Eksploracyjne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik nawrotów, tydzień 52. [§]				
Średnia (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p<0,0001

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

***Opisowa wartość p <0,005

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

Remisja: brak zaostrzenia choroby i normalizacja CRP

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

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

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

[§] analizy statystyczne nie zostały przeprowadzone

N/A= Nie dotyczy

HR = Współczynnik ryzyka

CI = Przedział ufności

Wyniki w zakresie oceny jakości życia

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

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

dawkami prednizonu $p=0,0059$ i placebo plus 52-tygodniowa terapia malejącymi dawkami prednizonu $p=0,0081$].

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

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

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

Podanie dożylnie

RZS

Skuteczność kliniczna

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

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

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

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

którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Oceniane w 52. i 104. tygodniu badania współlistniejące 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 produkt RoActemra raz na cztery tygodnie w dawce 4 lub 8 mg/kg mc. lub placebo, w skojarzeniu z metotreksatem w stałej dawce (od 10 do 25 mg na tydzień).

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

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

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

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

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

DAS28 (DAS28 < 2,6), był istotnie wyższy (odpowiednio 31% vs. 16%) wśród chorych otrzymujących produkt RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD niż u chorych leczonych produktem RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. z lekiem z grupy DMARD (p < 0,0001).

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

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

TCZ – tocilizumab

MTX – metotreksat

PBO – placebo

DMARD – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

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

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

Duża odpowiedź kliniczna

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

Odpowiedź radiologiczna

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

W przedłużonej otwartej fazie badania II zahamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów u leczonych produktem RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem utrzymywało się w drugim roku leczenia. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali Sharpa w modyfikacji Genanta od wartości

wyjściowej do 104. tygodnia leczenia była istotnie niższa u chorych leczonych produktem RoActemra w dawce 8 mg/kg mc. + MTX ($p < 0,0001$) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo + MTX.

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

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

PBO – placebo

MTX – metotreksat

TCZ – tocilizumab

JSN – Zwężenie szpar stawowych

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

** – $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

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

Wyniki związane ze stanem zdrowia oraz dotyczące jakości życia

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

Stężenie hemoglobiny

W 24. tygodniu stosowania produktu RoActemra obserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia hemoglobiny w porównaniu do pacjentów otrzymujących leki z grupy DMARD ($p < 0,0001$).

Zwiększenie średniego stężenia hemoglobiny odnotowano w 2. tygodniu leczenia, przy czym wartości utrzymywały się w granicach normy przez cały okres 24 tygodni.

Tocilizumab vs. adalimumab w monoterapii

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

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

Tabela 7. Wyniki skuteczności dla badania VI (WA19924)

	ADA + placebo (dożylnie) N = 162	TCZ + Placebo (podskórnie) N = 163	wartość p ^(a)
Pierwszorzędowy punkt końcowy – średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w 24. tygodniu			
DAS28 (średnia skorygowana)	-1,8	-3,3	
Zmiana średniej skorygowanej (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Drugorzędowy punkt końcowy – procent osób reagujących na terapię w 24. tygodniu^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Odpowiedź ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpowiedź ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpowiedź ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

RZS

Podanie dożylnie

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

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

U pacjentów otrzymujących produkt RoActemra w dawce > 800 mg nie wykazano istotnej klinicznie poprawy skuteczności leczenia. Dlatego nie zaleca się podawania produktu RoActemra w dawce przekraczającej 800 mg na infuzję (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

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

Eliminacja

Po podaniu dożylnym produkt RoActemra podlega dwufazowej eliminacji z krążenia. Całkowity klirens produktu RoActemra był zależny od stężenia i jest sumą klirensów liniowego i nieliniowego. Klirens liniowy oceniano jako jeden z parametrów analizy farmakokinetyki populacyjnej, a jego wartość wyniosła 9,5 mL/h. W przypadku niskich stężeń produktu RoActemra główną rolę odgrywa zależny od stężenia klirens nieliniowy. Z chwilą gdy dojdzie do wysycenia szlaku klirensu nieliniowego (co ma miejsce przy wyższych stężeniach produktu RoActemra), klirens staje się liniowy. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) produktu RoActemra jest zależny od stężenia. W stanie równowagi w przypadku dawki 8 mg/kg mc. podawanej co 4 tygodnie efektywny $t_{1/2}$ ulega zmniejszeniu wraz z malejącymi stężeniami podczas przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami leku i wynosi od 18 do 6 dni.

Liniowość

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

Stosowanie podskórne

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

Parametry farmakokinetyczne produktu RoActemra nie zmieniały się w czasie. Dla cotygodniowej dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC1week, C_{\min} oraz C_{\max} dla produktu RoActemra wynosiły odpowiednio $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ i $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{\min} i C_{\max} wyniosły odpowiednio 6,32, 6,30 i 5,27. Stan równowagi dla AUC, C_{\min} i C_{\max} osiągnięto po 12 tygodniach.

Dla podawanej co drugi tydzień dawki 162 mg przewidywane średnie (\pm odchylenie standardowe) w stanie równowagi AUC2week, C_{\min} oraz C_{\max} dla produktu RoActemra wynosiły odpowiednio $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ i $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$. Współczynniki akumulacji dla AUC, C_{\min} i C_{\max} wyniosły odpowiednio 2,67, 6,02 oraz 2,12. Stan równowagi dla AUC i C_{\min} osiągnięto po 12 tygodniach, a dla C_{\max} – po 10 tygodniach.

Wchłanianie

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

Eliminacja

Dla stanu równowagi, w przypadku podawania podskórnego, zależny od stężenia jawny okres półtrwania $t_{1/2}$ wynosi do 12 dni dla dawki 162 mg podawanej co tydzień i 5 dni dla dawki 162 mg podawanej co drugi tydzień pacjentom z RZS.

uMIZS

Stosowanie podskórne

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

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

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

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

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

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

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

wMIZS

Stosowanie podskórne

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

Tabela 9. Przewidywana średnia wartość \pm SD parametrów farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym po podaniu podskórnym w wMIZS

Parametr farmakokinetyczny produktu RoActemra	162 mg Q2W \geq 30 kg	162 mg Q3W poniżej 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} (μ g/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
$C_{\text{średnie}}$ (μ g/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Skumulowane C_{max}	1,72	1,32
Skumulowane C_{min}	3,58	2,08
Skumulowane $C_{\text{średnie}}$ lub AUC_{τ^*}	2,04	1,46

* τ = 2 tygodnie lub 3 tygodnie dla dwóch schematów podawania podskórnego

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

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

GCA

Stosowanie podskórne

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

populacyjnej opracowany wcześniej na podstawie danych pochodzących od pacjentów z RZS (patrz Tabela 10).

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

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

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

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

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

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

U pacjentów z GCA w stanie stacjonarnym efektywny $t_{1/2}$ produktu RoActemra wahał się od 18,3 do 18,9 dni dla dawki 162 mg podawanej raz w tygodniu oraz od 4,2 do 7,9 dnia dla dawki 162 mg podawanej raz na dwa tygodnie. Przy wysokich stężeniach w surowicy, gdy za klirens całkowity produktu RoActemra odpowiada przeważnie klirens liniowy, efektywny $t_{1/2}$ wynoszący około 32 dni został ustalony na podstawie szacunków parametru populacyjnego.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Dostępne dane przedkliniczne wykazały wpływ IL-6 na progresję złośliwego procesu nowotworowego i oporność na apoptozę różnych rodzajów raka. Wyniki te nie wskazują na względne ryzyko inicjacji

i progresji zmian nowotworowych podczas leczenia produktem RoActemra. Ponadto nie zaobserwowano wystąpienia zmian o charakterze rozrostowym w 6-miesięcznych badaniach nad przewlekłą toksycznością przeprowadzonych na małpach Cynomolgus ani u myszy pozbawionych IL-6.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny monochlorowoderek, monohydrat
L-argininy chlorowoderek
L-metionina
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

Po wyjęciu z lodówki lek RoActemra musi zostać podany w ciągu 8 godzin i nie powinien być przechowywany w temperaturze powyżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 mL roztworu w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zamontowaną igłą, zawierającej 162 mg produktu RoActemra, stanowiącej element wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Strzykawka jest zamknięta sztywną osłoną igły (elastomerowe uszczelnienie z powłoką z polipropylenu) i ogranicznikiem tłoka (guma butylowa pokryta fluorożywicą).

Wielkość opakowania to 4 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione **i opakowanie zbiorcze zawierające 12 (3 opakowania po 4) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.**

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy RoActemra dostarczany jest w postaci jednorazowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Po wyjęciu wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego z lodówki należy pozwolić, by ogrzał się on do temperatury pokojowej (18°C do 28°C), odczekując 45 minut przed wstrzyknięciem leku RoActemra. Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem. Zastrzyk musi być rozpoczęty w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, aby zapobiec wysychaniu leku i zablokowaniu igły. W przypadku niewykonania zastrzyku w ciągu 3 minut po zdjęciu nakładki, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia i użyć nowego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Jeśli po naciśnięciu przycisku aktywacyjnego fioletowy wskaźnik nie porusza się, należy wyrzucić wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony do pojemnika odpornego na przekłucia. **Nie należy** podejmować prób ponownego użycia tego wstrzykiwacza. Nie należy powtarzać wstrzyknięcia przy użyciu innego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego. Należy zwrócić się do lekarza po pomoc.

Nie używać leku, jeśli jest mętny lub zawiera cząstki stałe, posiada zabarwienie inne niż bezbarwne lub lekko żółtawe lub jeśli którakolwiek część wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego wydaje się uszkodzona.

Dokładne instrukcje dotyczące podawania leku RoActemra we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym podano w ulotce dołączonej do opakowania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013

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

30 kwietnia 2020

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