

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg тоцилизумаб\*.

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

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

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

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

### Помощни вещества с известно действие:

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

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

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

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

RoActemra е показан за лечение на заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), при възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

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

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

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

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

### Дозировка

#### Пациенти с РА

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

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

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

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

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

- Нисък брой тромбоцити

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

#### Пациенти с COVID-19

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

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

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

<u>Вид на лабораторното изследване</u>	<u>Лабораторна стойност</u>	<u>Действие</u>
Чернодробен ензим	$\geq 10 \times \text{ULN}$	<u>Приложение на RoActemra не се препоръчва</u>
Абсолютен брой неутрофили	< $1 \times 10^9/l$	
Брой тромбоцити	< $50 \times 10^3/\mu l$	

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

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

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

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

### Специални популации

#### *Педиатрични пациенти:*

#### *Пациенти със сЮИА*

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

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

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Намален брой тромбоцити

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

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

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

#### *Пациенти с пЮИА*

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

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

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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



- Нисък брой тромбоцити

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

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

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

#### *Старческа възраст*

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

#### *Бъбречно увреждане*

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

#### *Чернодробно увреждане*

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

#### Начин на приложение

След разреждане при пациенти с РА, сЮИА, пЮИА, CRS и COVID-19, RoActemra трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Пациенти с РА, сЮИА, пЮИА, CRS и COVID-19  $\geq 30$  kg

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

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

Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS < 30 kg

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

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

Ако възникнат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, забавете или прекратете инфузията и незабавно приложете подходящо лекарствено средство/поддържащи грижи, вижте точка 4.4.

### **4.3 Противопоказания**

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

Активни тежки инфекции с изключение на COVID-19 (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### *Проследяемост*

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

Пациенти с РА, пЮИА и сЮИА

#### *Инфекции*

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

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

#### *Туберкулоза*

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

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

### *Вирусно реактивиране*

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

### *Усложнения на дивертикулит*

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

### *Реакции на свръхчувствителност*

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

### *Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

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

### *Хепатотоксичност*

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

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

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

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

#### *Хематологични отклонения*

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

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

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

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

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

#### *Липидни показатели*

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

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

#### *Неврологични нарушения*

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

#### *Злокачествени заболявания*

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

#### *Ваксинации*

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

### *Сърдечно-съдов риск*

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

### *Комбинация с TNF антагонисти*

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

### *Натрий*

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

### Пациенти с COVID-19

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

### *Инфекции*

RoActemra не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, ако те имат някаква друга съпътстваща тежка, активна инфекция. Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на RoActemra при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

### *Хепатотоксичност*

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

### *Хематологични отклонения*

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

### Педиатрична популация

#### *Пациенти със сЮИА*

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

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Жени с детероден потенциал

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

### Бременност

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

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

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

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

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

Най-често съобщаваните НЛР (възникващи при  $\geq 5\%$  от пациентите, лекувани с тоцилизумаб при COVID-19) са повишени чернодробни трансминази, запек и инфекция на пикочните пътища.

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

##### Пациенти с РА

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

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

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

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

Системо- органичен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия		
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) <sup>1, 2, 3</sup>
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване		
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Съдови нарушения		Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея		
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва	
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница Много редки: чернодробна недостатъчност



Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson <sup>3</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствителност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общи билирубин*		

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

<sup>1</sup> Вижте точка 4.3

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4

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

### Инфекции

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

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

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

### *Интерстициална белодробна болест*

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

### *Перфорация на стомашно-чревния тракт*

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

### *Реакции, свързани с инфузията*

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

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

### *Имуногенност*

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

### *Хематологични аномалии:*

#### *Неутрофили*

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

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

### *Тромбоцити*

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

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

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

### *Повишение на чернодробните трансаминази*

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

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

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

### *Липидни показатели*

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

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

### *Злокачествени заболявания*

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

### *Кожни реакции*

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

### Пациенти с COVID-19

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

Следните нежелани реакции, изброени по системно-органен клас по MedDRA в Таблица 2, са установени при събития, възникнали при най-малко 3% от пациентите, лекувани с RoActemra, и по-често отколкото при пациентите на плацебо в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания ML42528, WA42380 и WA42511.

Таблица 2: Списък на нежеланите реакции<sup>1</sup>, установени в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания с RoActemra при пациенти с COVID-19<sup>2</sup>

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипокалиемия
Психични нарушения		Тревожност, безсъние
Съдови нарушения		Хипертония
Стомашно-чревни нарушения		Запек, диария, гадене
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни трансаминази

<sup>1</sup> Пациентите са преброявани веднъж във всяка категория, независимо от броя на реакциите

<sup>2</sup> Включва установени реакции, съобщени в проучвания WA42511, WA42380 и ML42528

### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

#### Инфекции

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

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

#### Лабораторни отклонения

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

## Пациенти със сЮИА и пЮИА

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

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

*Таблица 3 Списък на НЛР, възникващи в клинични изпитвания при пациенти със сЮИА или пЮИА, които получават тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с МТХ.*

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

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

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

## Пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност на RoAstemra за интравенозно приложение при пЮИА е изследван при 188 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Общата експозиция на пациентите е 184,4 пациентогодини. Честотата на НЛР при пациенти с пЮИА може да се види на Таблица 3. НЛР при пациентите с пЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА и сЮИА (вж. точка 4.8). При сравняване с възрастната популация с РА, събития като назофарингит, главоболие, гадене и намален брой неутрофили се съобщават по-често при популацията с пЮИА. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията с пЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

### *Инфекции*

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

### *Реакции, свързани с инфузията*

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

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

### *Имуногенност*

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

### *Неутрофили*

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

### *Тромбоцити*

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

### *Повишение на чернодробните трансминази*

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

### *Липидни показатели*

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

### *Пациенти със сЮИА*

Профилът на безопасност на RoActemra за интравенозно приложение при сЮИА е проучен при 112 пациенти на възраст от 2 до 17 години. По време на 12-седмичната, двойносляпа контролирана фаза, 75 пациенти са получили лечение с тоцилизумаб (8 mg/kg или 12 mg/kg въз основа на телесното тегло). След 12 седмици или по времето на преминаване към RoActemra поради влошаване на заболяването пациентите са лекувани в откритата фаза на разширение.

По принцип, НЛР при пациентите със сЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА, вижте точка 4.8. Честотата на НЛР при пациенти със сЮИА може да се види на Таблица 3. При сравняване с възрастната популация с РА, при пациентите със сЮИА се наблюдават по-често събития като назофарингит, намален брой неутрофили, повишаване на чернодробните трансминази и диария. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията със сЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

#### *Инфекции*

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

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

#### *Реакции, свързани с инфузията*

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

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

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

#### *Имуногенност*

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

#### *Неутрофили*

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

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

#### *Тромбоцити*

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

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

#### *Повишение на чернодробните трансминази*

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

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

#### *Имуноглобулин G*

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

#### *Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза (проучване WA18221) 13,4 % и 33,3 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  и на общия холестерол до  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  по всяко време в хода на лечението в проучването.

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

#### Пациенти с CRS

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

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

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

#### Педиатрична популация

Не са били наблюдавани случаи на предозиране при педиатричната популация.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

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

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

#### Пациенти с РА

##### Клинична ефикасност и безопасност

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

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

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

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

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

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

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

#### *Клинично повлияване*

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-високо повлияване по ACR 20, 50, 70 на 6-ия месец в сравнение с контролите (Таблица 4). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор МТХ.

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

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

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

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

Таблица 4 Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани изпитвания (% пациенти)

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

TCZ - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

\*\* - p < 0,01, TCZ спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

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

#### Голямо клинично повлияване

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

### Рентгенографска промяна

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от МТХ, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на скор на Sharp и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 5).

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

Таблица 5 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

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

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

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

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

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

### Резултати, свързани със здравето и качеството на живот

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

### Нива на хемоглобина

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

*Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия*

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

Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 6).

*Таблица 6 Резултати за ефикасност при проучване VI (WA19924)*

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

<sup>a</sup>р стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

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

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

### ***Пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ***

Проучване VII (WA19926), 2-годишно клинично изпитване с планиран първичен анализ на седмица 52, оценява 1 162 нелекувани с МТХ възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен РА (средна продължителност на заболяването  $\leq 6$  месеца). Приблизително 20% от пациентите са получавали предшестващо лечение с БМАРЛ, различни от МТХ. Това проучване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици/МТХ като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. като монотерапия и МТХ като монотерапия за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане в продължение на 104 седмици. Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали DAS28 ремисия ( $DAS28 < 2,6$ ) на седмица 24. Значително по-голям процент от пациентите в групите с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ и монотерапия с тоцилизумаб, са достигнали първичната крайна точка, в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ. Групата с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ показва статистически значими резултати също и по отношение на основните вторични крайни точки. Като числено изражение, значително по-голямо повлияване в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ е наблюдавано в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия при всички вторични крайни точки, включително рентгенографските крайни точки. В това проучване са анализирани също ACR/EULAR ремисия (Boolean и Index) като предварително определени експлораторни крайни точки, като по-голямо повлияване е наблюдавано в групите с тоцилизумаб. Резултатите от проучване VII са показани в Таблица 7.

Таблица 7 Резултати за ефикасност в проучване VII (WA19926) при пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + плацебо N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Плацебо + MTX N=287
<b>Първична крайна точка</b>					
DAS28 Ремисия					
Седмица 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
<b>Основни вторични крайни точки</b>					
DAS 28 ремисия					
Седмица 52	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
Седмица 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Седмица 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (коригирана средна промяна от изходното ниво)					
Седмица 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
<b>Рентгенографски крайни точки (средна промяна от изходното ниво)</b>					
Седмица 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Скор за ерозия	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Липса на рентгенографска прогресия n (%) (промяна от изходното ниво в mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
<b>Експлораторни крайни точки</b>					
Седмица 24:					
	ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)	73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Седмица 52:					
	ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index ремисия, n (%)	83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – модифициран Total Sharp Score

JSN – стесняване на ставната цепка

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

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

**RECOVERY (Рандомизирана оценка на терапията на COVID-19 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)) проучване на съвместна група при хоспитализирани възрастни с диагностициран COVID-19**

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

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

На изходно ниво 0,2% (n=9) от пациентите не получават допълнителен кислород, 45% от пациентите се нуждаят от нископоточна кислородна терапия, 41% от пациентите се нуждаят от неинвазивна вентилация или високопоточна кислородна терапия и 14% от пациентите се нуждаят от инвазивна механична вентилация; съобщава се, че 82% получават системни кортикостероиди (определени като пациенти, които са започнали лечение със системни кортикостероиди или преди, или по време на рандомизирането). Най-честите съпътстващи заболявания са диабет (28,4%), сърдечно заболяване (22,6%) и хронично белодробно заболяване (23,3%).

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

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



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

#### Педиатрична популация

##### *Пациенти със сЮИА*

##### *Клинична ефикасност*

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

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

##### *Клинично повлияване*

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

Процентът пациенти, постигнали повлияване JIA ACR 30, 50, 70 и 90, са показани в Таблица 8.

*Таблица 8 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 12 (% пациенти)*

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

<sup>1</sup>p<0,0001, тоцилизумаб срещу плацебо

##### *Системни ефекти*

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

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

### *Намаляване на кортикостероидите*

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

### *Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

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

### *Лабораторни показатели*

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

### *Пациенти с пЮИА*

#### *Клинична ефикасност*

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

#### *Клинично повлияване*

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

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

По време на фазата на оттегляне (Част II), процентът на пациентите, постигнали JIA ACR 30, 50 и 70 повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво, са показани в Таблица 9. При този статистически анализ, пациентите с активизиране на заболяването (и подходящи за преминаване на тоцилизумаб) по време на Част II, или които са оттеглени от изпитването, са класифицирани като неповлияващи се. Допълнителни анализи на JIA ACR повлияването, вземайки предвид наблюдаваните данни на седмица 40 независимо от статуса на активизиране на заболяването, показват, че до седмица 40, 95,1% от пациентите, които са получавали продължителна терапия с тоцилизумаб, са постигнали JIA ACR 30 повлияване или по-високо.

Таблица 9 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво (процент пациенти)

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

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

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

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

Степента на ACR повлияване е по-ниска при пациенти с предшестващо биологично лечение, както е показано в Таблица 10 по-долу.

Таблица 10 Брой и процент на пациентите с JIA ACR30 активизиране и процент на пациентите с JIA ACR30/50/70/90 повлияване на седмица 40 според предшестваща употреба на биологични лекарства (ITT популация - Част II на клиничното изпитване)

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

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

## CRS

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

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

## COVID-19

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

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Интравенозно приложение

#### Пациенти с РА

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

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

### Пациенти с COVID-19

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е охарактеризирана чрез използване на популационен фармакокинетичен анализ на база данни, състояща се от 380 възрастни пациенти с COVID-19 в проучване WA42380 (COVACTA) и в проучване CA42481 (MARIPOSA), лекувани с единична инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg или две инфузии през най-малко 8 часа. Изчислени са следните показатели (прогнозна средна стойност  $\pm$ SD) за доза 8 mg/kg тоцилизумаб: площ под кривата за 28 дни ( $AUC_{0-28}$ ) = 18 312 (5 184) час• $\mu$ g/ml, концентрация в Ден 28 ( $C_{ден28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu$ g/ml и максимална концентрация ( $C_{max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu$ g/ml. Изчислени са и  $AUC_{0-28}$ ,  $C_{ден28}$  и  $C_{max}$  след две дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през 8 часа (прогнозна средна стойност  $\pm$ SD): съответно 42 240 (11 520) час• $\mu$ g/ml, 8,94 (8,5)  $\mu$ g/ml и 296 (64,7)  $\mu$ g/ml.

### Разпределение

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

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

### Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението, веднъж чрез линеен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинеен клирънс. При пациенти с РА линейният клирънс е 9,5 ml/час. При възрастни пациенти с COVID-19 линейният клирънс е 17,6 ml/час при пациентите с изходна категория по ординалната скала 3 (OS 3, пациенти, нуждаещи се от допълнителен кислород), 22,5 ml/час при пациентите с изходна OS 4 (пациенти, нуждаещи се от високопоточна кислородна терапия или неинвазивна вентилация), 29 ml/час при пациентите с изходна OS 5 (пациенти, нуждаещи се от механична вентилация) и 35,4 ml/час при пациентите с изходна OS 6 (пациенти, нуждаещи се от екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕСМО) или механична вентилация и допълнителна органна поддръжка). Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

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

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

### Линейност

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

### Специални популации

*Бъбречно увреждане:* Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Лекарната степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс въз основа на Cockcroft-Gault < 80 ml/min и  $\geq$  50 ml/min) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

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

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

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

*Пациенти със сЮИА:*

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

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

<b>ФК показател на RoActemra</b>	<b>8 mg/kg Q2W <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>12 mg/kg Q2W под 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C <sub>trough</sub> (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C <sub>mean</sub> (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Кумулагционна C <sub>max</sub>	1,42	1,37
Кумулагционна C <sub>trough</sub>	3,20	3,41
Кумулагционна C <sub>mean</sub> или AUC <sub>τ</sub> *	2,01	1,95

\*τ = 2 седмици за схеми с i.v. приложение

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

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

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

*Пациенти с пЮИА:*

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

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

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

\*τ = съответно 4 седмици за схеми с i.v. приложение

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към седмица 16 за дозата 8 mg/kg (ТТ  $\geq$  30 kg).

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

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

*Неотворен флакон:* 36 месеца

*Разреден продукт:* След разреждане, приготвеният инфузионен разтвор е физически и химически стабилен в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Може да се съхранява в продължение на 24 часа при 30°C и до 2 седмици в хладилник при 2°C - 8°C.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C–8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

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

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

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Указания за разреждане преди приложение

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



#### Пациенти с PA, CRS ( $\geq 30$ kg) и COVID-19

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

#### Употреба при педиатричната популация

##### Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS $\geq 30$ kg

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

##### Пациенти със сЮИА и CRS $< 30$ kg

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

##### Пациенти с пЮИА $< 30$ kg

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

RoActemra е само за еднократна употреба.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.

Дата на последно подновяване: 25 септември 2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

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

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

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

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

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

RoActemra е показан за лечение на гигантоклетъчен артериит (ГКА) при възрастни пациенти.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Тоцилизумаб за s.c. приложение се прилага с предварително напълнена спринцовка+NSD за еднократна употреба. Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА. Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран медицински специалист. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира RoActemra само ако лекарят определи, че това е подходящо, пациентът или родител/настойник приема да се подлага на необходимите медицински контролни прегледи и е обучен на правилната техника на инжектиране.

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб i.v. към s.c. приложение, трябва да приложат първата s.c. доза по времето на следващата планирана i.v. доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

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

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

### Дозировка

#### РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

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

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

#### ГКА

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

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

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

РА и ГКА

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

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

- Нисък брой тромбоцити

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

## РА и ГКА

### Пропуснатата доза

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

### Специални популации

#### *Старческа възраст:*

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

#### *Бъбречно увреждане:*

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

#### *Чернодробно увреждане:*

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

#### *Педиатрични пациенти*

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

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

#### *Пациенти със сЮИА*

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

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

#### *Пациенти с пЮИА:*

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

### Корекции на дозата поради лабораторни отклонения (сЮИА и пЮИА)

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарства трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Нисък брой на тромбоцитите

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

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

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

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

#### Пропуснатата доза

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

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

#### Начин на приложение

RoActemra е за подкожно приложение.

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



Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща.

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

### **4.3 Противопоказания**

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

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

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

#### *Проследяемост*

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

#### *Инфекции*

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

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи имunosупресивни средства, като RoActemra, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациентите (което включва по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които може да не могат да обяснят добре своите симптоми) и родители/настойници на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

#### *Туберкулоза*

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

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

#### *Вирусно реактивиране*

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

#### *Усложнения на дивертикулит*

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

#### *Реакции на свръхчувствителност*

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

#### *Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

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

#### *Хепатотоксичност*

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

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

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

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

#### *Хематологични отклонения*

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

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

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

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

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. точка 4.2).

#### *Липидни показатели*

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

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

#### *Неврологични нарушения*

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

#### *Злокачествени заболявания*

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

### *Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с RoActemra, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване възрастни пациенти с РА, лекувани с RoActemra и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено педиатрични пациенти или пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с RoActemra. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с RoActemra трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имunosупресивните средства.

### *Сърдечно-съдов риск*

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

### *Комбинация с TNF антагонисти*

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

### *ГКА*

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

### *сЮИА*

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

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на МТХ, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на RoActemra при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията на RoActemra.

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

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

В проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, приемащи лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид дългия му елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

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

##### Бременност

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

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

##### Кърмене

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

##### Фертилитет

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

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

Таблица 1 Списък на НЛР, възникнали при пациенти, лекувани с RoActemra

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

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

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

<sup>1</sup> Вижте точка 4.3

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4

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

### Подкожно приложение

#### **РА**

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

### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

### *Имуногенност*

При SC-I, общо 625 пациенти, лекувани с RoActemra 162 mg седмично, са били изследвани за антитела към RoActemra по време на 6-месечния контролиран период. Петима пациенти (0,8%) са развили положителни антитела към RoActemra; от тях всички са развили неутрализиращи антитела към RoActemra. Един пациент е бил позитивен за IgE изотип (0,2%).

При SC-II общо 434 пациенти, лекувани с RoActemra 162 mg през седмица, са били изследвани за антитела към RoActemra по време на 6-месечния контролен период.

Седем пациенти (1,6%) са развили положителни антитела срещу RoActemra, от които 6 (1,4%) са развили неутрализиращи антитела към RoActemra. Четирима пациенти са били позитивни за IgE изотип (0,9%).

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

### *Хематологични аномалии:*

#### *Неутрофили*

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

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

#### *Тромбоцити*

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

#### *Повишаване на чернодробните трансаминази*

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

#### *Липидни показатели*

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

### Подкожно приложение

#### **сЮИА**

Профилът на безопасност при подкожно приложение на RoActemra е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите лекарствени реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).



### *Инфекции*

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с RoActemra s.c., е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с RoActemra i.v.

### *Реакции на мястото на инжектиране (ISR)*

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

### *Имуногенност*

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

### *Лабораторни отклонения*

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

### *Липидни показатели*

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

### Подкожно приложение пЮИА

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

### *Инфекции*

В проучването със с.с. приложение на RoActemra честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с RoActemra s.c., е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с RoActemra i.v.

### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

### *Имуногенност*

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

### *Лабораторни отклонения*

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

### *Липидни показатели*

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

### Подкожно приложение

#### **ГКА**

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

### *Инфекции*

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

### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

### *Имуногенност*

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

### *Хематологични отклонения:*

#### *Неутрофили*

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

### *Тромбоцити*

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

### *Повишение на чернодробните трансминази*

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

### *Липидни показатели*

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

## **Интравенозно приложение**

### **РА**

Безопасността на RoAstemra е проучвана в 5 двойно слепи контролирани клинични изпитвания фаза III и техните периоди на удължаване.

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

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

## **Описание на избрани нежелани реакции**

### *Инфекции*

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

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

В цялата експонирана популация общата честота на сериозни инфекции е 4,7 събития на 100 пациентогодини. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис, бактериален артрит. Съобщават се също и случаи на опортюнистични инфекции.

#### *Интерстициална белодробна болест*

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

#### *Перфорация на стомашно-чревния тракт*

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

#### *Реакции, свързани с инфузията*

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

Честотата на анафилактични реакции (възникнали при общо 6 от 3 778 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока при дозата 4 mg/kg, отколкото при дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с RoActemra и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 13 от 3 778 пациенти (0,3%), лекувани с RoActemra по време на контролираните клинични изпитвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозна RoActemra (вж. точка 4.4).

#### *Имуногенност*

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

#### *Хематологични аномалии:*

##### *Неутрофили*

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

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

#### *Тромбоцити*

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

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

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

#### *Повишение на чернодробните трансаминази*

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

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

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

#### *Липидни показатели*

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

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

#### *Злокачествени заболявания*

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

#### *Кожни реакции*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

#### **4.9 Предозиране**

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

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

В клиничното проучване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижаване на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. При здрави лица, на които е прилаган RoActemra в дози от 2 до 28 mg/kg интравенозно и 81 до 162 mg подкожно, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 2 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин.

При пациентите се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на RoActemra (вж. точка 4.8).

## Подкожно приложение

### РА

#### Клинична ефикасност

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

Преминаването от интравенозно приложение на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж всяка седмица, ще промени експозицията върху пациента. Това зависи от теглото на пациента (увеличава се при пациенти с по-ниско тегло и се намалява при пациенти с по-високо тегло), но клиничният изход е подобен на този при интравенозно приложение.

#### Клинично повлияване

Изпитване SC-I оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. В SC-I, 1 262 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават RoActemra подкожно 162 mg всяка седмица, или RoActemra интравенозно 8 mg/kg през четири седмици в комбинация с небиологични БМАРЛ. Първичната крайна точка в изпитването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от изпитване SC-I са показани в Таблица 2.

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

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

TCZ = тоцилизумаб

a = Популация по протокол

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

### *Рентгенографски отговор*

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

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

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR20 от 60,9%, ACR50 от 39,8% и ACR70 от 19,7% за пациенти, лекувани с RoActemra за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR20 от 31,5%, ACR50 от 12,3% и ACR70 от 5,0%. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като  $DAS28 < 2,6$  е наблюдаван при 32,0% при подкожно приложение и при 4,0% в рамото на плацебо.

### *Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

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

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до седмица 24 е било значително по-голямо за пациенти, лекувани с подкожно приложение на RoActemra на всяка следваща седмица (0,4) срещу плацебо (0,3). Съотношението на пациенти, получаващи клинично значимо подобрение в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо изходното  $\geq 0,3$  единици) е било по-високо за подкожно приложение на RoActemra всяка седмица (58%) спрямо плацебо (46,8%). SF-36 (средна промяна в скоростите на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на RoActemra (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

### Подкожно приложение

#### сЮИА

#### Клинична ефикасност

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



Подходящите пациенти получават RoActemra, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло  $\geq 30$  kg (n=26) получават 162 mg RoActemra всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n=25) получават 162 mg RoActemra през 10 дни (Q10D; n=8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n=17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са получавали RoActemra дотогава, а 25 (49 %) са получавали RoActemra i.v. и са преминали към RoActemra s.c. на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че RoActemra s.c. подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с TCZ, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от лечение с RoActemra i.v. към RoActemra s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и  $\geq 30$  kg).

#### Подкожно приложение

##### пЮИА

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

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло  $\geq 30$  kg (n=25) получават 162 mg RoActemra на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n=27) получават 162 mg RoActemra на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са получавали RoActemra дотогава, а 15 (29 %) са получавали RoActemra i.v. и са преминали към RoActemra s.c. на изходно ниво.

Схемите на лечение с RoActemra s.c. съответно със 162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло  $\geq 30$  kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с RoActemra i.v. при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че RoActemra s.c. подобрява медианата на скората за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани с RoActemra, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от лечение с RoActemra i.v. към RoActemra s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и  $\geq 30$  kg).

#### Подкожно приложение

##### ГКА Клинична ефикасност

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

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

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

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

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

Таблица 3 Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в проучване WA28119

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

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

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

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

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

#### Вторични крайни точки

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

*Кумулативна глюкокортикоидна доза*

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

*Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучване WA28119*

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата N=51	RoActemra 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=100	RoActemra 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=49
<b>Първична крайна точка</b>				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)****				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00 ; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
<b>Основна вторична крайна точка</b>				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
<b>Други вторични крайни точки</b>				
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +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**	0,48
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)			(0,18 ; 0,82)	(0,20 ; 1,16)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23***	0,42
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)			(0,09 ; 0,61)	(0,14 ; 1,28)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13 ; 1,00)	0,67 (0,21 ; 2,10)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 ; 0,70)	0,20*** (0,05 ; 0,76)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14 ; 1,32)	0,35 (0,09 ; 1,42)
<i>Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)</i>				
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26 <sup>2</sup> )	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52 <sup>2</sup> )	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=51	RoActemra 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=100	RoActemra 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=49
<b>Експлораторни крайни точки</b>				
Годишна честота на рецидивирание, седмица 52 <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Средно (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p<0,0001

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

\*\*\* Описателна р-стойност <0,005

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

**Ремисия: липса на актиране и нормализиране на CRP**

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

<sup>1</sup> анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

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

<sup>§</sup> статистически анализи не са извършвани

N/A= Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

### *Резултати, свързани с качеството на живот*

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

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

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

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

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

### **Интравенозно приложение**

#### **РА**

##### **Клинична ефикасност**

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

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

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

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

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

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

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

### Клинично повлияване

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с RoActemra 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-висок ACR 20, 50, 70 отговор на 6-ия месец, в сравнение с контролите (Таблица 5). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на RoActemra 8 mg/kg срещу активния компаратор MTX.

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

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

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

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

Таблица 5 ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани изпитвания (% пациенти)

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

TCZ - Тоцилизумаб  
 MTX - Метотрексат  
 ПБО - Плацебо  
 БМАРЛ - Болест-модифициращо антиревматично лекарство  
 \*\* -  $p < 0,01$ , TCZ спрямо РВО + MTX/БМАРЛ  
 \*\*\* -  $p < 0,0001$ , TCZ спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

#### Голямо клинично повлияване

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

#### Рентгенографски отговор

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на модифицирания скор на Sharp и неговите компоненти, на скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи RoActemra, в сравнение с контролите (Таблица 6).

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

Таблица 6 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

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

ПБО - Плацебо  
 МТХ - Метотрексат  
 TCZ - Тоцилизумаб  
 JSN - Стесняване на ставното пространство  
 \* -  $p < 0,0001$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ  
 \*\* -  $p < 0,005$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ

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

#### *Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

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

#### *Нива на хемоглобина*

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

#### *RoActemra спрямо адалимумаб при монотерапия*

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

Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на RoActemra спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 7).



Таблица 7 Резултати за ефикасност при изпитване VI (WA19924)

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

<sup>a</sup> p-стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

## РА

### Интравенозно приложение

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

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност

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

### Подкожно приложение

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

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

За дозата 62 mg през седмица, прогнозираните средни стойности ( $\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC2 седмица,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  на RoActemra са съответно  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ , и  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Коефициентите на кумулиране за AUC,  $C_{\min}$  и  $C_{\max}$  са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и  $C_{\min}$ , и след 10 седмици за  $C_{\max}$ .

#### Абсорбция

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

#### Елиминиране

При подкожно приложение ефективното  $t_{1/2}$  е до 13 дни за 162 mg всяка седмица и 5 дни за 162 mg през седмица при пациенти с РА в стационарно състояние.

#### сЮИА

##### Подкожно приложение

Фармакокинетиката на RoActemra при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. всяка седмица (пациенти с тегло  $\geq 30$  kg), 162 mg s.c. през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

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

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

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

\* $\tau$  = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

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

#### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

### пЮИА

#### Подкожно приложение

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

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

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

\* $\tau$  = 4 седмици за схемите на лечение с i.v. приложение, 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение съответно

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 при дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към Седмица 16 при дозата 8 mg/kg (ТТ  $\geq$  30 kg). След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg s.c. Q2W и Q3W.

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

## **ГКА**

### Подкожно приложение

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

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

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

\* $\tau$  = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

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

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

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

### Абсорбция

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

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

### Специални популации

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

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

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

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

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

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

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

### **6.2 Несъвместимости**

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

### **6.3 Срок на годност**

36 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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

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

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

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

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

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

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

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

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

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

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



## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (ACTPen)

Безцветен до бледожълт разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

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

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

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

RoActemra е показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 12 и повече години, които са се повлияли недостатъчно от предшестваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

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

RoActemra в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА; с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 12 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с MTX (вж. точка 4.2).

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

RoActemra е показан за лечение на гигантоклетъчен артериит (ГКА) при възрастни пациенти.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

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

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

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

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб i.v. към s.c. приложение, трябва да приложат първата s.c. доза по времето на следващата планирана i.v. доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

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

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

### Дозировка

#### РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

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

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

#### ГКА

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

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

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

## РА и ГКА

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

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

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

- Нисък брой тромбоцити

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

## РА и ГКА

### Пропуснатата доза

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

### Специални популации

#### *Старческа възраст:*

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

#### *Бъбречно увреждане:*

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

#### *Чернодробно увреждане:*

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

#### *Педиатрични пациенти*

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

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

#### *Пациенти със сЮИА:*

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

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

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

### Пациенти с пЮИА:

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

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

### Корекции на дозата поради лабораторни отклонения (сЮИА и пЮИА)

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания МТХ и/или на други лекарства трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Отклонения в чернодробните ензими

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

- Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

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

- Нисък брой на тромбоцитите

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

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

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

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

#### Пропуснатата доза

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

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

#### Начин на приложение

RoActemra е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират RoActemra, ако лекарят прецени, че е подходящо. Общото съдържание (0,9 ml) на предварително напълнената писалка трябва да се приложи като подкожна инжекция.

Препоръчителните места за инжектиране (корема, бедрото и горната част на ръката) трябва да се сменят и инжекциите не трябва никога да се поставят в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.

Предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща.

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

### **4.3 Противопоказания**

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

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

#### *Проследяемост*

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

#### *Инфекции*

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

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи имunosупресивни средства, като RoActemra, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на RoActemra върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациентите и родителите/настойците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

#### *Туберкулоза*

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

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



### *Вирусно реактивиране*

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

### *Усложнения на дивертикулит*

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

### *Реакции на свръхчувствителност*

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

### *Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

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

### *Хепатотоксичност*

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

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

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

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

### *Хематологични отклонения*

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

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

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

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

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. точка 4.2).

#### *Липидни показатели*

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

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

#### *Неврологични нарушения*

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

#### *Злокачествени заболявания*

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

#### *Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с RoActemra, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване възрастни пациенти с РА, лекувани с RoActemra и МТХ, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с RoActemra. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с RoActemra трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имуносупресивните средства.

#### *Сърдечно-съдов риск*

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

#### *Комбинация с TNF антагонисти*

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

#### *ГКА*

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

#### *сЮИА*

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на MTX, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на RoActemra при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията на RoActemra.

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

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

В проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза RoActemra, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с RoActemra пациентите, приемащи лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид дългия му елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ), ефектът на RoActemra върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

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

### Бременност

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

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

### Кърмене

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

### Фертилитет

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

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

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

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

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

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

Таблица 1 Списък на НЛР, възникнали при пациенти, лекувани с RoActemra

Системо-органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер	Дивертикулит	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия		
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) <sup>1, 2, 3</sup>
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване		
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Съдови нарушения		Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея		
Стомашно-чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва	
Хепатобилиарни нарушения				Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница Много редки: чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens-Johnson <sup>3</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиоза	

Системо-органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране	Периферен оток, реакции на свръхчувствителност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено телло, повишен общ билирубин*		

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

<sup>1</sup> Вижте точка 4.3

<sup>2</sup> Вижте точка 4.4

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

### Подкожно приложение

#### РА

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

#### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

#### *Имуногенност*

При SC-I, общо 625 пациенти, лекувани с RoActemra 162 mg седмично, са били изследвани за антитела към RoActemra по време на 6-месечния контролиран период. Петима пациенти (0,8%) са развили положителни антитела към RoActemra; от тях всички са развили неутрализиращи антитела към RoActemra. Един пациент е бил позитивен за IgE изотип (0,2%).

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

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

#### *Хематологични аномалии:*

##### *Неутрофили*

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

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

##### *Тромбоцити*

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

##### *Повишаване на чернодробните трансаминази*

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

##### *Липидни показатели*

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

#### Подкожно приложение

##### сЮИА

Профилът на безопасност при подкожно приложение на RoActemra е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите лекарствени реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).

##### *Инфекции*

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с RoActemra s.c., е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с RoActemra i.v.

##### *Реакции на мястото на инжектиране (ISR)*

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

##### *Имуногенност*

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

### *Лабораторни отклонения*

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

### *Липидни показатели*

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

### Подкожно приложение

#### пЮИА

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

### *Инфекции*

В проучването със с.с. приложение на RoActemra честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с RoActemra с.с., е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с RoActemra i.v.

### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

### *Имуногенност*

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

### *Лабораторни отклонения*

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

### *Липидни показатели*

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



## Подкожно приложение

### ГКА

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

### *Инфекции*

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

### *Реакции на мястото на инжектиране*

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

### *Имуногенност*

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

### *Хематологични отклонения:*

#### *Неутрофили*

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

#### *Тромбоцити*

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

#### *Повишение на чернодробните трансминази*

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

### *Липидни показатели*

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

### Интравенозно приложение

#### РА

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

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

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

### Описание на избрани нежелани реакции

#### *Инфекции*

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

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

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

#### *Интерстициална белодробна болест*

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

### *Перфорация на стомашно-чревния тракт*

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

### *Реакции, свързани с инфузията*

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

Честотата на анафилактични реакции (възникнали при общо 8 от 4 009 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока при дозата от 4 mg/kg, отколкото при дозата от 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с RoActemra и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4 009 пациенти (1,4%), лекувани с RoActemra по време на контролираните клинични изпитвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на RoActemra (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозна RoActemra (вж. точка 4.4).

### *Имуногенност*

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

### *Хематологични аномалии:*

#### *Неутрофили*

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

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

#### *Тромбоцити*

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

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

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

#### *Повишение на чернодробните трансминази*

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

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) към монотерапия с RoActemra води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST >5 x ULN е наблюдавано при 0,7% от пациентите на монотерапия с RoActemra и 1,4% от пациентите на RoActemra плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с RoActemra. По време на двойнослепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2% при пациенти, лекувани с 8 mg/kg RoActemra + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

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

#### *Липидни показатели*

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

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

#### *Злокачествени заболявания*

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

#### *Кожни реакции*

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

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

## **4.9 Предозиране**

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

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

В клиничното проучване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижаване на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. При здрави лица, на които е прилаган RoActemra в дози от 2 до 28 mg/kg интравенозно и 81 до 162 mg подкожно, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 2 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с РА и ГКА се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на RoActemra (вж. точка 4.8).

#### Подкожно приложение

##### РА

#### Клинична ефикасност

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

Преминаването от интравенозно приложение на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж всяка седмица, ще промени експозицията върху пациента. Това зависи от теглото на пациента (увеличава се при пациенти с по-ниско тегло и се намалява при

пациенти с по-високо тегло), но клиничния изход е подобен на този при интравенозно приложение.

#### Клинично повлияване

Изпитване SC-I оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. В SC-I, 1 262 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават RoActemra подкожно 162 mg всяка седмица, или RoActemra интравенозно 8 mg/kg през четири седмици в комбинация с небиологични БМАРЛ. Първичната крайна точка в изпитването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от изпитване SC-I са показани в Таблица 2.

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

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

TCZ = тоцилизумаб

a = Популация по протокол

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

#### *Рентгенографски отговор*

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

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

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR20 от 60,9%, ACR50 от 39,8% и ACR70 от 19,7% за пациенти, лекувани с RoActemra за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR20 от 31,5%, ACR50 от 12,3% и ACR70 от 5,0%. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като DAS28 < 2,6 е наблюдаван при 32,0% при подкожно приложение и при 4,0% в рамото на плацебо.

#### *Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

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

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до седмица 24 е било значително по-голямо за пациенти, лекувани с подкожно приложение на RoActemra на всяка следваща седмица (0,4) срещу плацебо (0,3). Съотношението на пациенти, получаващи клинично значимо подобрение в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо изходното  $\geq 0,3$  единици) е било по-високо за подкожно приложение на RoActemra всяка седмица (58%) срещу плацебо (46,8%). SF-36 (средна промяна в скоростите на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на RoActemra (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

#### Подкожно приложение

##### **сЮИА**

##### **Клинична ефикасност**

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

Подходящите пациенти получават RoActemra, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло  $\geq 30$  kg (n=26) получават 162 mg RoActemra всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n=25) получават 162 mg RoActemra през 10 дни (Q10D; n=8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n=17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са получавали RoActemra дотогава, а 25 (49 %) са получавали RoActemra i.v. и са преминали към RoActemra s.c. на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че RoActemra s.c. подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с TCZ, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от лечение с RoActemra i.v. към RoActemra s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и  $\geq 30$  kg).

#### Подкожно приложение

##### **пЮИА**

##### **Клинична ефикасност**

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

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло  $\geq 30$  kg (n=25) получават 162 mg RoActemra на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n=27) получават 162 mg RoActemra на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са получавали RoActemra дотогава, а 15 (29 %) са получавали RoActemra i.v. и са преминали към RoActemra s.c. на изходно ниво.

Схемите на лечение с RoActemra s.c. съответно със 162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло  $\geq 30$  kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с RoActemra i.v. при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че RoActemra s.c. подобрява медианата на скората за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани с RoActemra, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от лечение с RoActemra i.v. към RoActemra s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и  $\geq 30$  kg).

#### Подкожно приложение

##### ГКА

##### Клинична ефикасност

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

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

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

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

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



Таблица 3 Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в проучване WA28119

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

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

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

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

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

#### *Вторични крайни точки*

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

*Кумулативна глюкокортикоидна доза*

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

*Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучване WA28119*

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата N=51	RoActemra 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=100	RoActemra 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=49
<b>Първична крайна точка</b>				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)****				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00 ; 66,00)	39,06%* (12,46 ; 65,66)
<b>Основна вторична крайна точка</b>				
Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)				
Отговорили на седмица 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89 ; 58,81)	35,41%** (10,41 ; 60,41)
<b>Други вторични крайни точки</b>				
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +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)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +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)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09 ; 0,70)	0,20*** (0,05 ; 0,76)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14 ; 1,32)	0,35 (0,09 ; 1,42)
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)	N/A	N/A		
Време до първото активиране на ГКА <sup>1</sup> (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A		
<i>Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)</i>				
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26 <sup>2</sup> )	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52 <sup>2</sup> )	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*

	Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=50	Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=51	RoActemra 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=100	RoActemra 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намалвяване на дозата N=49
<b>Експлораторни крайни точки</b>				
Годишна честота на рецидивирание, седмица 52 <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Средно (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p<0,0001

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

\*\*\* Описателна р-стойност <0,005

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

**Ремисия: липса на актиране и нормализиране на CRP**

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

<sup>1</sup> анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

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

<sup>§</sup> статистически анализи не са извършвани

N/A= Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

### *Резултати, свързани с качеството на живот*

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

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

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

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

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

### **Интравенозно приложение**

#### **РА**

##### **Клинична ефикасност**

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

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

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

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

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

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

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

### Клинично повлияване

Във всички изпитвания пациентите, лекувани с RoActemra 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-висок ACR 20, 50, 70 отговор на 6-ия месец, в сравнение с контролите (Таблица 5). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на RoActemra 8 mg/kg срещу активния компаратор MTX.

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

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

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

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

Таблица 5 ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани изпитвания (% пациенти)

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

TCZ - Тоцилизумаб  
 MTX - Метотрексат  
 ПБО - Плацебо  
 БМАРЛ - Болест-модифициращо антиревматично лекарство  
 \*\* - p < 0,01, TCZ спрямо РВО + MTX/БМАРЛ  
 \*\*\* - p < 0,0001, TCZ спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

#### Голямо клинично повлияване

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

#### Рентгенографски отговор

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на модифицирания скор на Sharp и неговите компоненти, на скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи RoActemra, в сравнение с контролите (Таблица 6).

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

Таблица 6 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II

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

ПБО - Плацебо  
 МТХ - Метотрексат  
 TCZ - Тоцилизумаб  
 JSN - Стесняване на ставното пространство  
 \* -  $p \leq 0,0001$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ  
 \*\* -  $p < 0,005$ , TCZ спрямо ПБО + МТХ

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

#### *Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

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

#### *Нива на хемоглобина*

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

#### *Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия*

Проучване VI (WA19924), 24-седмично двойносляпо проучване, сравняващо RoActemra като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). Пациентите в групата на RoActemra са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на RoActemra (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици. Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на RoActemra спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 7).

Таблица 7 Резултати за ефикасност при изпитване VI (WA19924)

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

<sup>a</sup> p-стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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



## РА

### Интравенозно приложение

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

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

### Линейност

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

### Подкожно приложение

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

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

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

#### Абсорбция

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

#### Елиминиране

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

#### сЮИА

##### Подкожно приложение

Фармакокинетиката на RoActemra при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. всяка седмица (пациенти с тегло  $\geq 30$  kg), 162 mg s.c. през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

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

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

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

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

\* $\tau$  = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

### пЮИА

#### Подкожно приложение

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

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

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

\* $\tau$  = 4 седмици за схемите на лечение с i.v. приложение, 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение съответно

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 при дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към Седмица 16 при дозата 8 mg/kg (ТТ  $\geq$  30 kg). След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg s.c. Q2W и Q3W.

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

### ГКА

#### Подкожно приложение

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

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

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

\* $\tau$  = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

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

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

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

### Абсорбция

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

### Разпределение

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

### Елиминиране

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

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

### Специални популации

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

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

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

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

*Възраст, пол и етническа принадлежност:* Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА и ГКА показват, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на RoActemra. Резултатите от популационния ФК анализ при пациенти със сЮИА и пЮИА потвърждават, че телесният размер е единствената ковариата, която оказва осезаем ефект върху фармакокинетиката на RoActemra, включително елиминиране и абсорбция; поради тази причина трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблици 8 и 9).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

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

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

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

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

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

### 6.2 Несъвместимости

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

### 6.3 Срок на годност

36 месеца.

## 6.4 Специални условия на съхранение

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

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

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), с вмъкната игла, съдържаща 162 mg RoActemra сглобени в предварително напълнена писалка. Спринцовката е затворена с твърд предпазител на иглата (уплътнение от еластомер с полипропиленова обвивка) и бутало (бутилова гума с покритие от флуоросола).

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

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

RoActemra се доставя в предварително напълнена писалка за еднократна употреба. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (18°C до 28°C), като се изчака 45 минути, преди да се инжектира RoActemra. Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

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

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

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

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

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

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

Дата на първо разрешаване: 16 януари 2009 г.

Дата на последно подновяване: 25 септември 2013 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
САЩ

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
САЩ

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

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

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

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

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

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

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

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

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

Информационният пакет за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

- Препратка към кратката характеристика на продукта (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
- Изчисляване на дозата (пациенти с РА, сЮИА и пЮИА), приготвяне на инфузията и скорост на инфузията
- Риск от сериозни инфекции
  - Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с активна или подозирана инфекция
  - Продуктът може да намали признаците и симптомите на остра инфекция, като по този начин се забави диагностицирането
- Риск от хепатотоксичност
  - Внимателен подход трябва да се приложи, когато се обмисля започване на лечение с тоцилизумаб при пациенти с повишени трансаминази ALT или AST над 1,5 x ГГН. Не се препоръчва лечение при пациенти с ALT или AST над 5 x ГГН.
  - При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, ALT/AST трябва да се проследяват на всеки 4 до 8 седмици през първите 6 месеца на лечение, последвано от веднъж на всеки 12 седмици след това. Препоръчителните изменения на дозите, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, са според точка 4.2 на КХП.
- Риск от перфорации на стомашно-чревния тракт, особено при пациенти с анамнеза за дивертикулит или чревни язви

- Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани лекарствени реакции
- Информационни пакети за пациента (които ще се дават на пациентите от медицинските специалисти)
- Препоръки за диагностициране на синдром на активиране на макрофагите при пациенти със сЮИА
- Препоръки за прекъсвания на приложението при пациенти със сЮИА и пЮИА.

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

- Предотвратяване на медицински грешки и реакции, свързани с инжектирането/инфузията
  - Приготвяне на инжекцията/инфузията
  - Скорост на инфузията
- Наблюдение на пациента за реакции, свързани с инжектирането/инфузията
- Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани реакции

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Листовка за пациента с указания за употреба при подкожно приложение (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
  - Сигнална карта на пациента
- отнасящи се до риска от възникване на инфекции, които могат да станат сериозни, ако не се лекуват, както и предшестващи инфекции, които могат да се появят отново.
  - отнасящи се до риска от възникване на дивертикулит като усложнение при пациенти, на които се прилага RoActemra, който може да бъде сериозен, ако не се лекува.
  - отнасящи се до риска от възникване на сериозно чернодробно увреждане при пациенти, на които се прилага RoActemra. Пациентите трябва да се проследяват с тестове за чернодробна функция. Пациентите трябва да информират своя лекар незабавно, ако получат признаци и симптоми на чернодробна токсичност, включващи умора, коремна болка и жълтеница.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

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

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

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

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

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

1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

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

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор  
тоцилизумаб

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

1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

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

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

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

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

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

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

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

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

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

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

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

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

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
тоцилизумаб

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

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
4 предварително напълнени спринцовки  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути преди употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (С BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути преди употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА  
(БЕЗ BLUE BOX) –Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
4 предварително напълнени спринцовки. Част от групова опаковка, не може да се продава  
отделно  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 25 до 30 минути  
преди употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/008

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка, АСТPen®  
4 предварително напълнени писалки  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/009

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg писалка

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (С BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка, АСТРеп®  
Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg писалка

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (БЕЗ BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка, АСТРеп®  
4 предварително напълнени писалки. Част от груповата опаковка, не може да се продава отделно  
162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение  
Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба



**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник

Да не се замразява

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/08/492/010

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

roactemra 162 mg писалка

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

80 mg/4 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

200 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

RoActemra 20 mg/ml стерилен концентрат  
тоцилизумаб  
i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. инфузия

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

400 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

RoActemra 162 mg инжекция  
тоцилизумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

162 mg/0,9 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

RoActemra 162 mg инжекция  
тоцилизумаб  
s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

162 mg/0,9 ml

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за потребителя

### RoActemra 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор тоцилизумаб (tocilizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с RoActemra.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен RoActemra
3. Как се прилага RoActemra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RoActemra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва

RoActemra съдържа активното вещество тоцилизумаб – белтък, произведен от специфични имунни клетки (моноклонално антитяло), което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. RoActemra помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите Ви и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че RoActemra забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

- **RoActemra се използва за лечение на възрастни** с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА), автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са подействали достатъчно добре. RoActemra обикновено се прилага в комбинация с метотрексат, но може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.
- RoActemra може също да се използва за лечение на възрастни, които не са имали предшествашо лечение с метотрексат, ако те имат тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит.
- **RoActemra се използва също за лечение на деца със сЮИА.** RoActemra се използва при деца на възраст 2 години и по-големи, които имат **активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и подуване на една или повече стави, както и повишена температура и обрив. RoActemra се използва за подобряване на симптомите на сЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **RoActemra се използва за лечение на деца с пЮИА.** RoActemra се използва при деца на възраст 2 години и по-големи с активен *полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)*, възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване на една или повече стави. RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
- **RoActemra се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 2 години и по-големи с тежък или животозастрашаващ синдром на освобождаване на цитокини (CRS),** нежелана реакция при пациенти, лекувани с лекарства, съдържащи Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR), използвани при лечението на някои видове рак.
- **RoActemra се използва за лечение на възрастни** със заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи RoActemra

### Не трябва да Ви се прилага RoActemra

- ако сте **алергични** към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в Точка 6).
- ако имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря или медицинската сестра, които Ви прилагат инфузията.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи RoActemra

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните или кожен обрив по време на или след инфузията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** RoActemra може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с RoActemra. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, апатия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, **незабавно кажете на Вашия лекар.**
- Уведомете Вашия лекар ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи RoActemra, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.

- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с RoActemra освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате RoActemra.
- Ако имате **проблеми с функционирането на бъбреците** в умерена до тежка степен, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
- **ако имате постоянно главоболие.**

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да Ви се приложи RoActemra и по време на Вашето лечение, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

#### Деца и юноши

RoActemra не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 2 години.

Уведомете Вашия лекар, ако детето има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано увеличаване на броя на специфични кръвни клетки). Вашият лекар ще реши дали въпреки това може да му се приложи RoActemra.

#### Други лекарства и RoActemra

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства (или Вашето дете приема, ако е пациент), или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта. RoActemra може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използвани за понижаване **нивата на холестерола**
- калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на **повишено кръвно налягане**
- теофилин, използван за лечение на **астма**
- варфарин или фенпрокумон, използван за **разреждане на кръвта**
- фенитоин, използван за лечение на **гърчове**
- циклоспорин, използван за **потискане на имунната Ви система** по време на органна трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за **облекчаване на тревожност**.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА или пЮИА.

#### Бременност, кърмене и фертилитет

**RoActemra не трябва да се използва по време на бременност**, освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал** трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи RoActemra, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали RoActemra преминава в кърмата.

Наличните до момента данни не показват никакъв ефект върху фертилитета от това лечение.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

### **RoActemra съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 26,55 mg натрий на максимална доза от 1 200 mg. Имайте предвид това, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий. Дози под 1 025 mg от това лекарство обаче съдържат натрий по-малко от 23 mg натрий, т.е. практически не съдържат натрий.

## **3. Как се прилага RoActemra**

Това лекарство се отпуска по ограничено лекарско предписание от Вашия лекар.

RoActemra ще **Ви се прилага чрез вливане във вена, от лекар или медицинска сестра**. Те ще разреждат разтвора, ще нагласят интравенозната инфузия и ще Ви наблюдават по време на и след лечението.

### **Възрастни пациенти с РА**

Обичайната доза RoActemra е 8 mg на kg телесно тегло. В зависимост от това как реагирате на лечението, Вашият лекар може да намали дозата Ви на 4 mg/kg, а след това пак да я повиши до 8 mg/kg, ако е необходимо.

На възрастни RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

### **Деца със сЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на RoActemra зависи от Вашето тегло.

- Ако тежите по-малко от 30 kg, дозата е **12 mg за всеки килограм телесно тегло**
- Ако тежите 30 kg или повече, дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца със сЮИА RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 2 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

### **Деца с пЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на RoActemra зависи от Вашето тегло.

- ако тежите по-малко от 30 kg: дозата е **10 mg за всеки килограм телесно тегло**.
- ако тежите 30 kg или повече: дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца с пЮИА, RoActemra ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

### **Пациенти с CRS**

Обичайната доза RoActemra е **8 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите 30 kg или повече**. Дозата е **12 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите под 30 kg**.

RoActemra може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

## **Пациенти с COVID-19**

Обичайната доза RoActemra е **8 mg за всеки kg телесно тегло**. Може да бъде необходима втора доза.

### **Ако Ви е приложена повече от необходимата доза RoActemra**

Тъй като RoActemra се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви се приложи твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали доза от RoActemra**

Тъй като RoActemra се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да пропуснете доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

### **Ако сте спрели употребата на RoActemra**

Не трябва да спирате употребата на RoActemra без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, RoActemra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза RoActemra.

**Възможни сериозни нежелани реакции:** уведомете Вашия лекар незабавно.

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители*

**Алергични реакции** по време на или след инжектиране:

- задруднение при дишане, стягане в областта на гърдния кош или прималяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно**.

**Признаци на сериозни инфекции:**

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 потребители*

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете **незабавно** Вашия лекар.

**Много чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат повече от 1 на всеки 10 потребители*

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на холестерол в кръвта

### **Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители*

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замайване, високо кръвно налягане
- разязвявания в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теллото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

### **Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 100 потребители*

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути (възпалени) участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците
- понижена функция на щитовидната жлеза

### **Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 потребители*

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

### **Много редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 потребители*

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **Деца със сЮИА**

По принцип, нежеланите реакции при пациенти със сЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: възпаление на носа и гърлото, диария, нисък брой бели кръвни клетки и повишени чернодробни ензими.

## Деца с пЮИА

По принцип, нежеланите реакции при пациенти с пЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: главоболие, повдигане (гадене) и нисък брой бели кръвни клетки.

## 5. Как да съхранявате RoActemra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа RoActemra

- Активното вещество е тоцилизумаб.  
Всеки флакон от 4 ml съдържа 80 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).  
Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).
- Другите съставки са захароза, полисорбат 80, динатриев фосфат додекахидрат, натриев дихидрогенфосфат дихидрат и вода за инжекции.

### Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката

RoActemra е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност.

RoActemra се доставя във флакони, съдържащи 4 ml, 10 ml и 20 ml концентрат за инфузионен разтвор. Опаковки от 1 и 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### Производител

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(See Ireland)

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00



**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

**Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

#### **Указания за разреждане преди приложение**

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да приготвите RoActemra.

#### **Възрастни пациенти с РА, COVID-19 и CRS ( $\geq 30$ kg)**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

#### **Употреба при педиатричната популация**

##### **Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS $\geq 30$ kg**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

##### **Пациенти със сЮИА и CRS $< 30$ kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,6 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

##### **Пациенти с пЮИА $< 30$ kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен непирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), равен на обема на RoActemra концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество RoActemra концентрат (0,5 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

RoActemra е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## Листовка: информация за потребителя

### RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка тоцилизумаб (tocilizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с RoActemra.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате RoActemra
3. Как да използвате RoActemra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RoActemra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва

RoActemra съдържа активното вещество тоцилизумаб – моноклонално антитяло, което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. RoActemra се използва за лечение на:

- **възрастни с активен ревматоиден артрит (РА) в умерена до тежка степен, автоимунно заболяване, ако предишните лечения не са подействали достатъчно добре.**
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА), които не са имали предшествашо лечение с метотрексат.**

RoActemra помага за намаляване на симптоми на РА като болка и подуване на ставите и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че RoActemra забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

RoActemra обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. RoActemra обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

- **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит (ГКА)**, предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

RoActemra може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намалването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на RoActemra към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

- **деца и юноши на възраст 1 и повече години с активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

RoActemra се използва за подобряване на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **деца и юноши на възраст 2 години и по-големи с активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)**. Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате RoActemra

### Не използвайте RoActemra

- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте RoActemra.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате RoActemra.

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замайване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на RoActemra, не прилагайте следващата доза, преди да сте информирали Вашия лекар И той Ви е казал да приложите следващата доза.
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** RoActemra може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с RoActemra. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпадналост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи RoActemra, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с RoActemra. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате RoActemra.
- Ако имате умерени до тежки **проблеми с бъбречната функция**, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
- Ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да получите RoActemra, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

### Деца и юноши

RoActemra за подкожно приложение не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 1 година. RoActemra не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи RoActemra.

### Други лекарства и RoActemra

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. RoActemra може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използвани за понижаване нивата на холестерола
- калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на повишено кръвно налягане
- теофилин, използван за лечение на астма
- варфарин или фенпрокумон, използван за разреждане на кръвта
- фенитоин, използван за лечение на гърчове

- циклоспорин, използван за потискане на имунната Ви система по време на органна трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

**RoActemra не трябва да се използва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал трябва** да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи RoActemra, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали RoActemra преминава в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

## **3. Как се прилага RoActemra**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Лечението ще бъде предписано и започнато от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

### **Препоръчителната доза**

Дозата за възрастни с РА, сЮОИА и ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж седмично.

### **Деца и юноши със сЮОИА (на възраст 1 и повече години)**

**Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.**

- Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на всеки 2 седмици.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж седмично.

### **Деца и юноши с пЮОИА (на възраст 2 години и по-големи)**

**Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.**

- Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 3 седмици.**
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 2 седмици.**

RoActemra се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с RoActemra. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с RoActemra. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате RoActemra сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират RoActemra на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами, напр. като деца.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на детето-пациент, за което се грижите. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение”.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза RoActemra**

Тъй като RoActemra се прилага в една предварително напълнена спринцовка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако възрастен с РА или ГКА, или дете или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

- Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
- Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж на 2 седмици, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
- Ако сте пропуснали дозата си с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

- Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
- Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обадете се на лекаря или на фармацевт.

#### **Ако сте спрели употребата на RoActemra**

Не трябва да спирате употребата на RoActemra без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, RoActemra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат 3 месеца или повече след последната Ви доза RoActemra.

**Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.**

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители*

**Алергични реакции** по време или след инжектиране:

- задруднение при дишане, стягане в областта на гърдния кош или прималяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно**.

**Признаци на сериозни инфекции:**

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 души*

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата или очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **възможно най-скоро**.

**Много чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти*

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на мастите (*холестерол*) в кръвта
- реакции на мястото на инжектиране

**Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 10 пациенти*

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замайване, високо кръвно налягане
- разязвявания в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 100 пациенти*

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците



- намалена функция на щитовидната жлеза

#### **Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 пациенти*

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

#### **Много редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 пациенти*

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

#### **Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА**

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате RoActemra**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и картонената опаковка, след EXP и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Спринцовката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва до 5 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробируем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа RoActemra**

- Активното вещество е тоцилизумаб.  
Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

### **Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката**

RoActemra е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до бледожълт.

RoActemra се доставя в предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Всяка опаковка съдържа 4 предварително напълнени спринцовки **в груповата опаковка, съдържаща 12 (3 опаковки x 4) предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.**

### **Притежател на разрешението за употреба**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### **Производител**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### **België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### **Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### **Malta**

(See Ireland)

### **Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### **Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140  
oder  
Chugai Pharma Europe Ltd.  
Zweigniederlassung Deutschland  
Tel: +49 (0) 69 663000 0

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00  
ou  
Chugai Pharma France  
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000  
or  
Chugai Pharma UK Ltd.  
Tel: +44 (0) 208 987 5600

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

## Какво трябва да знам, за да използвам безопасно моята RoActemra предварително напълнена спринцовка?

Важно е да прочетете, разберете и спазвате тези указания, така че Вие или човекът, който се грижи за Вас, да използва правилно RoActemra спринцовка. Тези указания не заместват обучението, което трябва да получите от Вашия медицински специалист. Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как да пригответе и поставите инжекцията правилно, преди да използвате RoActemra спринцовка за първи път. Задайте на Вашия медицински специалист всички въпроси, които имате. Не се опитвайте да поставите инжекция, докато не сте сигурни, че знаете как да използвате RoActemra спринцовка.

Моля, прочетете също и листовката за пациента, която се предоставя с RoActemra спринцовка за най-важната информация, която трябва да знаете за лекарството. Важно е да останете под грижите на Вашия лекар, докато използвате RoActemra.

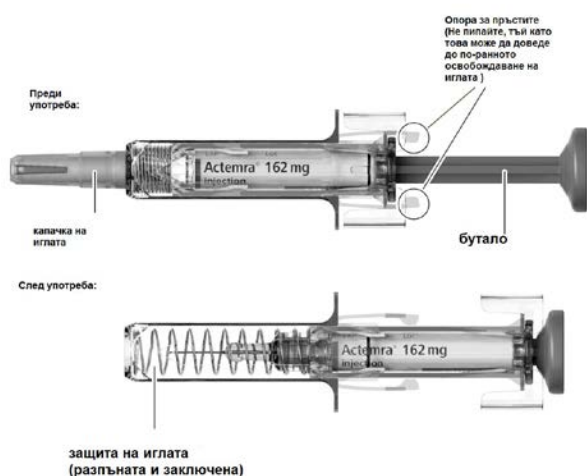
### Важна информация:

- Не използвайте спринцовката, ако изглежда повредена
- Не използвайте, ако лекарството е мътно, не е бистро, ако е с променен цвят или съдържа частици
- Не се опитвайте да разглобявате спринцовката по всяко време
- Не сваляйте зелената капачка, докато не сте готови да инжектирате
- Не инжектирайте през дрехите, покриващи кожата
- Никога не използвайте повторно една и съща спринцовка
- Не пипайте дръжките за задействане на спринцовката, тъй като това може да повреди спринцовката

### Съхранение

Съхранявайте RoActemra спринцовка и всички лекарства на място, недостъпно за деца. Винаги съхранявайте спринцовката в хладилник при температура 2°C – 8°C. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска. Предварително напълнената спринцовка трябва винаги да се съхранява в картонената опаковка. Пазете спринцовката от замръзване и от светлина. Съхранявайте спринцовките сухи.

### Части на предварително напълнената спринцовка



За да приложите Вашата инжекция, ще имате нужда от следното:

Включена в опаковката:

- Предварително напълнена спринцовка

Невключени в опаковката:

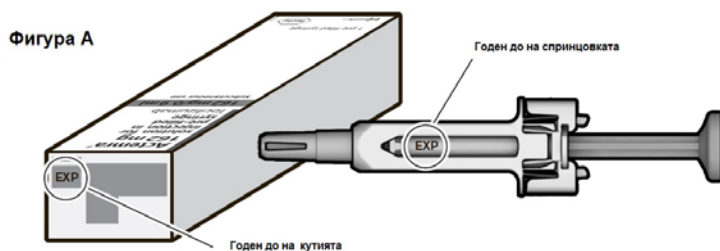
- Тампон, напоен със спирт
- Стерилен памучен тампон или марля
- Непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на иглата и използваната спринцовка

Място, където да подготвите Вашите материали:

- Намерете добре осветена, чиста, равна повърхност, например маса

### Стъпка 1. Проверете визуално спринцовката

- Извадете кутията, съдържаща спринцовката, от хладилника и отворете кутията. Не пипайте дръжките за задействане на спринцовката, тъй като това може да повреди спринцовката.
- Извадете спринцовката от кутията и проверете визуално спринцовката, както и лекарството в нея. Това е важно, за да се гарантира, че спринцовката и лекарството са безопасни за употреба.
- Проверете срока на годност върху картонената опаковка и спринцовката (вижте Фиг. А), за да се уверите, че не е изтекъл. Не използвайте спринцовката, ако срокът на годност е изтекъл. Това е важно, за да се гарантира, че спринцовката и лекарството са безопасни за употреба.



Изхвърлете спринцовката и не я използвайте, ако:

- лекарството е мътно
- лекарството съдържа частици
- лекарството е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт
- някоя част на спринцовката изглежда повредена

### Стъпка 2. Оставете спринцовката да достигне стайна температура

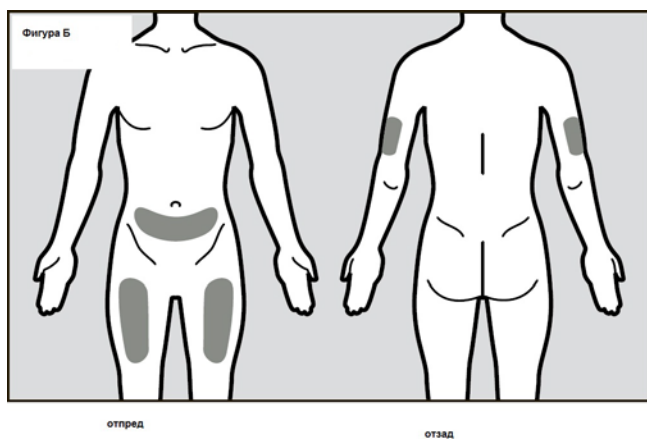
- Не сваляйте капачката на иглата на Вашата спринцовка до Стъпка 5. Ранното сваляне на капачката на иглата може да доведе до изсъхване на лекарството и запушване на иглата.
- Поставете спринцовката върху чиста, равна повърхност и оставете спринцовката да достигне стайна температура (18°C – 28°C) за около 25-30 минути, за да се затопли. Ако спринцовката не се остави да достигне стайна температура, това може да доведе до дискомфорт при инжектиране и може да е трудно да се натиска буталото.
- Не затопляйте спринцовката по никакъв друг начин.

### Стъпка 3. Почистете ръцете си

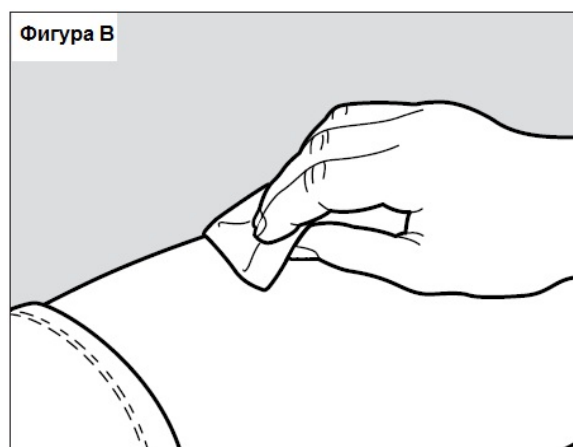
- Измийте ръцете си със сапун и вода.

#### Стъпка 4. Изберете и подгответе мястото на инжектиране

- Препоръчителните места на инжектиране са предната страна на средната част на бедрата и долната част на корема под пъпа, с изключение на областта от пет сантиметра непосредствено около пъпа (вижте Фиг. Б).
- Ако човекът, който се грижи за Вас, Ви поставя инжекцията, може също да се използва външната страна на горната част на ръцете (вижте Фиг. Б)



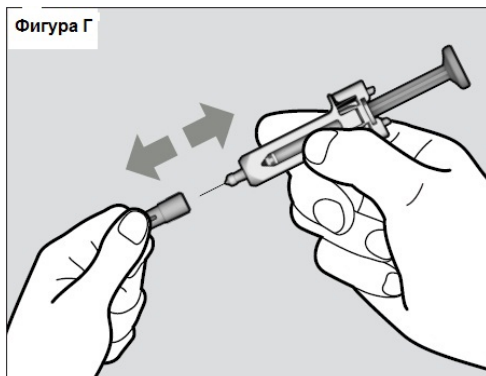
- Трябва да използвате различно място всеки път, когато си поставяте сами инжекцията, най-малко на три сантиметра от мястото, което сте използвали за предишната инжекция.
- Не инжектирайте на места, които могат да бъдат притиснати от колан или корсет. Не инжектирайте в бенки, белези или места, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или е с нарушена цялост.
- Почистете избраното място на инжектиране с помощта на напоен със спирт тампон (вижте Фиг. В), за да намалите риска от инфекция.



- Оставете кожата да изсъхне за около 10 секунди.
- Не докосвайте почистеното място преди инжектиране. Не вейте или духайте върху почистеното място.

## Стъпка 5. Свалете капачката на иглата

- Не дръжте спринцовката за буталото, докато сваляте капачката на иглата.
- Дръжте предпазителя на иглата на спринцовката здраво с една ръка и издърпайте капачката на иглата с другата ръка (вижте Фиг. Г). Ако не можете да свалите капачката на иглата, трябва да поискате помощ от човека, който се грижи за Вас или да се свържете с Вашия медицински специалист.



- Не докосвайте иглата и не я оставяйте да се допира до някаква повърхност.
- Може да видите капка течност на края на иглата. Това е нормално.
- Изхвърлете капачката на иглата в непробиваемия контейнер или в контейнер за остри отпадъци.

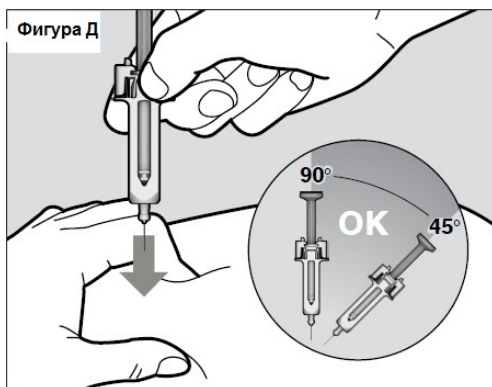
**ЗАБЕЛЕЖКА:** След като капачката на иглата е свалена, спринцовката трябва да се използва веднага.

- Ако не се използва в рамките на 5 минути след сваляне на капачката, спринцовката трябва да се изхвърли в непробиваемия контейнер или контейнер за остри отпадъци и трябва да се използва нова спринцовка. Ако капачката на иглата е свалена от иглата за повече от 5 минути, може да е по-трудно да се извърши инжектиране, тъй като лекарството може да изсъхне и да запуши иглата.
- Никога не поставяйте отново капачката на иглата, след като сте я свалили.

## Стъпка 6. Поставете инжекцията

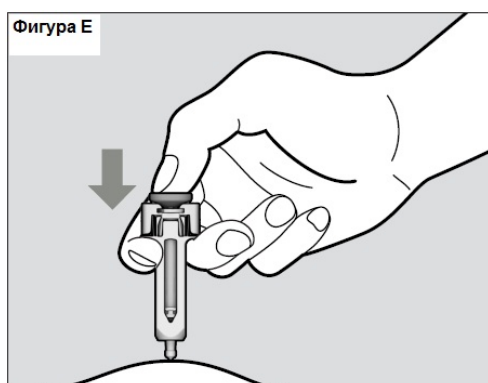
- Хванете спринцовката удобно в ръка.
- За да сте сигурни, че иглата ще бъде вкарана правилно под кожата, със свободната си ръка защитете хлабава кожна гънка в почистеното място на инжектиране. Защипването на кожата е важно, за да се гарантира, че поставяте инжекцията под кожата (в мастната тъкан), а не по-дълбоко (в мускула). Инжектирането в мускул може да доведе до дискомфорт при инжекцията.
- Не дръжте и не натискайте буталото, докато вкарвате иглата под кожата.
- С бързо, рязко движение вкарайте иглата докрай в защитаната кожа под ъгъл между 45° до 90° (вижте Фиг. Д).



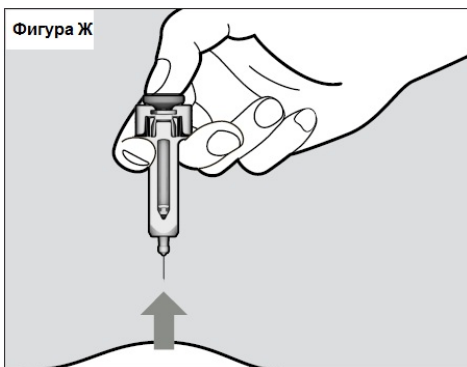


Важно е да изберете правилния ъгъл, за да е сигурно, че лекарството е поставено под кожата (в мастната тъкан), в противен случай инжекцията може да е болезнена и лекарството може да не подейства.

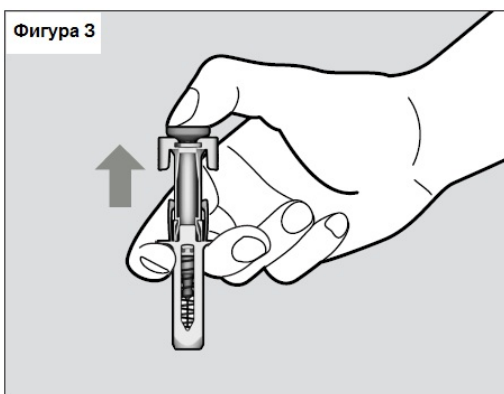
- След това задръжте спринцовката в позиция и отпуснете защипаната кожа.
- Бавно инжектирайте изцяло лекарството, като внимателно натиснете буталото докрай (вижте Фиг. Е). Трябва да натиснете буталото докрай, за да е сигурно, че ще получите пълната доза от лекарството и да се гарантира, че дръжките за задействане са изцяло избутани встрани. Ако буталото не е натиснато докрай, предпазителят на иглата няма да се удължи, за да покрие иглата, когато се извади. Ако иглата не е покрита, продължете внимателно и поставете спринцовката в непробиваемия контейнер, за да се избегне нараняване с иглата.



- След като буталото е натиснато докрай, задръжте буталото натиснато, за да е сигурно, че цялото лекарство е инжектирано, преди да извадите иглата от кожата.
- Дръжте буталото натиснато надолу, докато изваждате иглата от кожата под същия ъгъл, под който е вкарана (вижте Фиг. Ж).
- Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото надолу, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка (като се започне отново от Стъпка 2). Ако все още имате затруднения, трябва да се консултирате с Вашия медицински специалист.



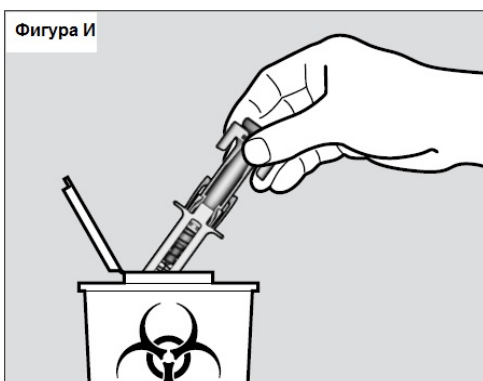
- След като иглата е извадена изцяло от кожата, може да освободите буталото, което позволява на предпазителя на иглата да покрие иглата (вижте Фиг. 3).



- Ако видите капки кръв на мястото на инжектиране, може да притиснете стерилен памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране за около 10 секунди.
- Не разтривайте мястото на инжектиране.

### Стъпка 7. Изхвърляне на спринцовката

- Не се опитвайте да поставите отново капачката на Вашата спринцовка.
- Изхвърлете използваните спринцовки в непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци. Обърнете се към Вашия медицински специалист или фармацевт за информация къде може да получите контейнер за остри отпадъци или какви други видове непробиваеми контейнери може да използвате за безопасно изхвърляне на използваните спринцовки, ако не разполагате с такъв (вижте Фиг. И).



Консултирайте се с Вашия лекар за указания относно правилния начин за изхвърляне на използваните спринцовки. Възможно е да има местни или държавни разпоредби за това как да изхвърляте използваните спринцовки.

Не изхвърляйте използваните спринцовки или непробиваемия контейнер в контейнера за домашни отпадъци и не ги рециклирайте.

- Изхвърлете пълния контейнер съгласно указанията на Вашия лекар или фармацевт.
- Винаги съхранявайте непробиваемия контейнер на място, недостъпно за деца.

**Съвет към пациента относно реакции на свръхчувствителност (известни още като анафилаксия, ако е тежка)**

Ако получите симптоми, като например, но не само кожен обрив, сърбеж, втрисане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, болка в гърдите, хрипове, затруднено дишане или преглъщане, или замайване или примаяване по всяко време, докато не сте в клиниката по време на или след инжекцията с RoActemra, трябва веднага да потърсите спешна помощ.

**Съвет към пациента относно ранното разпознаване и лечение за ограничаване на риска от сериозна инфекция**

Бъдете внимателни за появата на първите признаци на инфекция, като:

- болки в тялото, повишена температура, втрисане
- кашлица, дискомфорт/стягане в гърдите, задух
- зачервяване, затопляне, необичайно подуване на кожата или ставата
- коремна болка/чувствителност и/или промяна във функцията на червата

Свържете се с Вашия лекар и потърсете медицинска помощ незабавно, ако смятате, че може да развivate инфекция.

**Ако имате някакви притеснения или въпроси относно спринцовката, свържете се с Вашия медицински специалист или фармацевт за помощ.**

## Листовка: информация за потребителя

### RoActemra 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (ACTPen®) тоцилизумаб (tocilizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с RoActemra.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате RoActemra
3. Как да използвате RoActemra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате RoActemra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява RoActemra и за какво се използва

RoActemra съдържа активното вещество тоцилизумаб – моноклонално антитяло, което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. RoActemra се използва за лечение на:

- **възрастни с активен ревматоиден артрит (РА) в умерена до тежка степен**, автоимунно заболяване, ако предишните лечения не са подействали достатъчно добре.
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшествашо лечение с метотрексат.

RoActemra помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че RoActemra забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

RoActemra обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. RoActemra обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

- **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит (ГКА)**, предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

RoActemra може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намалването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на RoActemra към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

- **деца и юноши на възраст 12 и повече години с активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)**, възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

RoActemra се използва за подобрене на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **деца и юноши на възраст 12 години и по-големи с активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)**. Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

RoActemra се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате RoActemra

### Не използвайте RoActemra

- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие или детето пациент, за което се грижите, имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте RoActemra.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате RoActemra

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замайване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар**.
- Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на RoActemra, не прилагайте следващата доза, преди да сте информирали Вашия лекар И той Ви е казал да приложите следващата доза.
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар**. RoActemra може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с RoActemra. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпадналост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит**. Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **чернодробно заболяване**. Преди да Ви се приложи RoActemra, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
- Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран**, или се планира ваксинация. При всички пациенти трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с RoActemra. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава RoActemra.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате RoActemra.
- Ако имате умерени до тежки **проблеми с бъбречната функция**, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
- Ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да получите RoActemra, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

#### Деца и юноши

RoActemra предварително напълнена писалка (ACTPen®) не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. RoActemra не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за **синдром на активиране на макрофагите** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи RoActemra.

#### Други лекарства и RoActemra

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. RoActemra може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар**, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
- симвастатин или аторвастатин, използван за понижаване нивата на холестерола
- калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на повишено кръвно налягане
- теофилин, използван за лечение на астма
- варфарин или фенпрокумон, използван за разреждане на кръвта
- фенитоин, използван за лечение на гърчове
- циклоспорин, използван за потискане на имунната Ви система по време на органа трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на RoActemra с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

## **Бременност, кърмене и фертилитет**

**RoActemra не трябва да се използва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал трябва** да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи RoActemra, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали RoActemra преминава в кърмата.

## **Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

## **3. Как се прилага RoActemra**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Лечението ще бъде предписано и започнато от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

### **Препоръчителната доза**

Дозата за възрастни с РА или ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена веднъж седмично.

### **Деца и юноши със сЮОИА (на възраст 12 и повече години)**

**Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.**

- Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж на всеки 2 седмици.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж седмично.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12-годишна възраст.

### **Деца и юноши с пЮОИА (на възраст 12 и повече години)**

**Обичайната доза на RoActemra зависи от теглото на пациента.**

- Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 3 седмици**.
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 2 седмици**.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12-годишна възраст.

RoActemra се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с RoActemra (ACTPen®). Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с RoActemra. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате RoActemra сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират RoActemra на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на подрастващия пациент, за когото се грижите. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение“.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза RoActemra**

Тъй като RoActemra се прилага в една предварително напълнена писалка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **Ако възрастен с РА или ГКА, или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

- Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
- Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж на 2 седмици, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
- Ако сте пропуснали дозата си с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

#### **Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва RoActemra точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

- Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
- Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате RoActemra, обадете се на лекаря или на фармацевт.

#### **Ако сте спрели употребата на RoActemra**

Не трябва да спирате употребата на RoActemra без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, RoActemra може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат 3 месеца или повече след последната Ви доза RoActemra.

#### **Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.**

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 потребители*

**Алергични реакции** по време или след инжектиране:

- затруднение при дишане, стягане в областта на гърдния кош или прималяване
- обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно**.



**Признаци на сериозни инфекции:**

- повишена температура и втрисане
- образуване на мехури в устата или по кожата
- болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 потребители*

- умора
- коремна болка
- жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **възможно най-скоро**.

**Много чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти*

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на мастите (*холестерол*) в кръвта
- реакции на мястото на инжектиране

**Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 10 пациенти*

- белодробна инфекция (пневмония)
- херпес зостер
- херпес симплекс на устата, мехури
- кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
- обрив и сърбеж, уртикария
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- инфекция на окото (конюнктивит)
- главоболие, замаяване, високо кръвно налягане
- разязвявания в устата, болка в стомаха
- задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теллото
- кашлица, задух
- нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
- отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
- повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
- ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 100 пациенти*

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
- зачервени, подути участъци в устата
- високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците
- намалена функция на щитовидната жлеза

**Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 пациенти*

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

### Много редки нежелани реакции:

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 пациенти*

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

### Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате RoActemra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка и картонената опаковка, след “EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена.

Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на бутона за включване лилавият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. **Не се** опитвайте да използвате наново предварително напълнената писалка. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия медицински специалист за помощ.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа RoActemra

- Активното вещество е тоцилизумаб.  
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-аргинин/L-аргинин хидрохлорид, L-метионин, Полисорбат 80 и Вода за инжекции.

### Как изглежда RoActemra и какво съдържа опаковката

RoActemra е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до бледожълт.

RoActemra се доставя в предварително напълнена писалка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Всяка опаковка съдържа 4 предварително напълнени писалки **в групова опаковка, съдържаща 12 (3 опаковки x 4) предварително напълнени писалки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.**

### Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

### Производител

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Str. 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 1 279 4500

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Malta

(See Ireland)

### Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Norge

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o  
Tel: +385 1 47 22 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche Pharmaceuticals A/S  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Lietuva**

UAB “Roche Lietuva”  
Tel: +370 5 2546799

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

**Какво трябва да знаете, за да използвате безопасно RoActemra предварително напълнена писалка (ACTPen).**

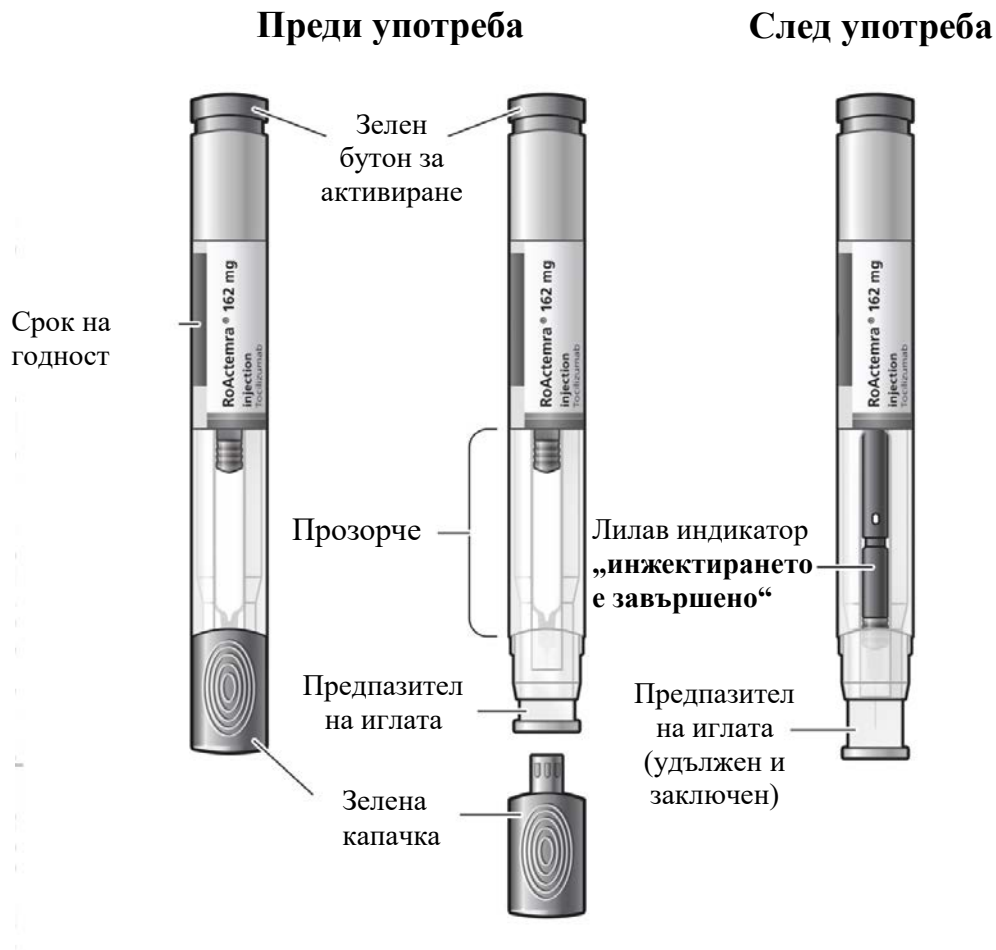
Прочетете и спазвайте „Указанията за употреба“, които се предоставят с RoActemra предварително напълнена писалка, преди да започнете да я използвате и всеки път, когато получите нови опаковки. Преди да използвате RoActemra предварително напълнена писалка за първи път, медицински специалист трябва непременно да Ви покаже как да я използвате правилно.

Важно: Съхранявайте неизползаните предварително напълнени писалки в оригиналната опаковка в хладилник на 2°C до 8°C. **Не замразявайте.**

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 2 седмици при температура 30°C или по-ниска. Винаги съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

- **Не махайте капачката на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да си инжектирате RoActemra.**
- **Никога не се опитвайте да разглобите предварително напълнената писалка.**
- **Не използвайте повторно една и съща предварително напълнена писалка.**
- **Не прилагайте предварително напълнената писалка през дрехите.**
- **Не оставяйте предварително напълнената писалка без наблюдение.**
- **Да се съхранява на място, недостъпно за деца.**

Частите на RoActemra предварително напълнена писалка (**Вижте Фигура А**).



Фигура А

**Материали, необходими за инжектиране при използване на RoActemra предварително напълнена писалка (вижте Фигура Б):**

- 1 RoActemra предварително напълнена писалка
- 1 тампон, напоен със спирт
- 1 стерилен памучен тампон или марля
- 1 непробиваем контейнер или контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на предварително напълнената писалка и използваната предварително напълнена писалка (вижте Стъпка 4 “Изхвърляне на предварително напълнената писалка”)



Фигура Б

### Стъпка 1. Подготовка за инжектиране на RoActemra

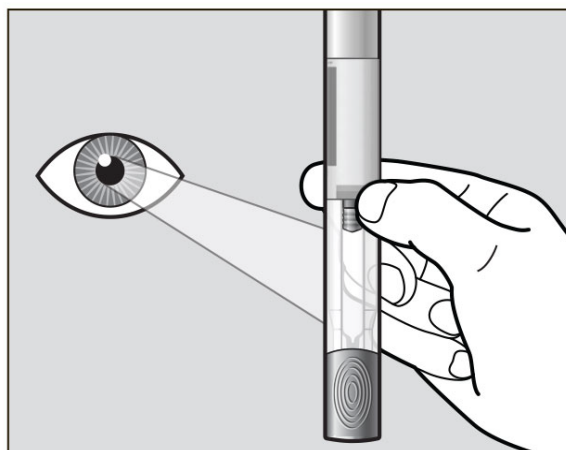
Намерете удобно място с чиста, равна работна повърхност.

- Извадете кутията с предварително напълнената писалка от хладилника.
- Ако отворите кутията за пръв път, проверете дали е добре запечатана. **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако кутията изглежда като че ли вече е била отворена.
- Проверете дали кутията с предварително напълнената писалка не е повредена. **Не** използвайте RoActemra предварително напълнена писалка, ако кутията изглежда повредена.
- Проверете датата на изтичане на срока на годност върху кутията на предварително напълнената писалка. **Не** използвайте предварително напълнената писалка след датата на изтичане на срока на годност, защото това може да не е безопасно.
- Отворете кутията и извадете 1 RoActemra предварително напълнена писалка за еднократна употреба.
- Върнете останалите предварително напълнени писалки в кутията в хладилника.
- Проверете датата на изтичане на срока на годност върху RoActemra предварително напълнена писалка (вижте Фигура А). **Не** я използвайте след датата на изтичане на срока на годност, защото това може да не е безопасно. Ако датата на изтичане на срока на годност е минала, изхвърлете предварително напълнената писалка по безопасен начин в контейнер за остри отпадъци и вземете нова.
- Проверете предварително напълнената писалка, за да се уверите, че не е повредена. **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако тя изглежда повредена или ако случайно я изпуснете.
- Поставете предварително напълнената писалка върху чиста равна повърхност и я оставете да се затопли за 45 минути, за да достигне стайна температура. Ако предварително напълнената писалка не достигне стайна температура, инжектирането може да бъде дискомфортно и може да продължи по-дълго.

- **Не** ускорявайте процеса на затопляне по никакъв начин, като напр. използване на микровълнова печка или поставяне на предварително напълнената писалка в топла вода.
- **Не** оставяйте предварително напълнената писалка да се затопля на пряка слънчева светлина.

**Не махайте зелената капачка, докато чакате RoActemra предварително напълнена писалка да достигне стайна температура.**

- Дръжте RoActemra предварително напълнена писалка със зелената капачка, насочена надолу (**вижте Фигура В**).



**Фигура В**

- Погледнете прозрачното прозорче. Проверете течността в RoActemra предварително напълнена писалка (**вижте Фигура В**). Тя трябва да бъде бистра и безцветна до бледо жълта. **Не** инжектирайте RoActemra, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа бучици или твърди частици, защото това може да не е безопасно. Изхвърлете предварително напълнената писалка по безопасен начин в контейнер за остри отпадъци и вземете нова.
- Измийте си добре ръцете със сапун и вода.

## **Стъпка 2. Изберете и подгответе мястото на инжектиране**

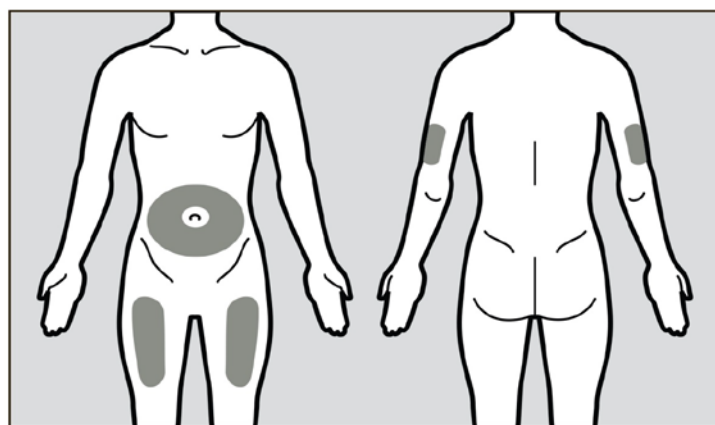
### **Изберете място на инжектиране**

- Препоръчителните места на инжектиране са предната част на бедрото или корема с изключение на участъка от 5 cm около пъпа (**вижте Фигура Г**).
- Може да се използва също и външната част на мишницата, само ако инжекцията се поставя от човек, който се грижи за болния. Не се опитвайте сами да се инжектирате в мишницата (**вижте Фигура Г**).

### **Редувайте местата на инжектиране**

- Избирайте различно място на инжектиране за всяка нова инжекция на разстояние най-малко 2,5 cm от последния участък на инжектиране.
- Не инжектирайте в бенки, белези, насинени места или участъци, където кожата е болезнена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.





отпред

отзад



= места на инжектиране

Фигура Г

#### Пригответе мястото на инжектиране

- Избършете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт с кръгообразно движение и го оставете да изсъхне на въздуха, за да намалите вероятността от инфектиране. **Не** докосвайте мястото на инжектиране отново, преди да поставите инжекцията.
- **Не** вейте и не духайте на почистения участък.

#### Стъпка 3. Инжектиране на RoActemra

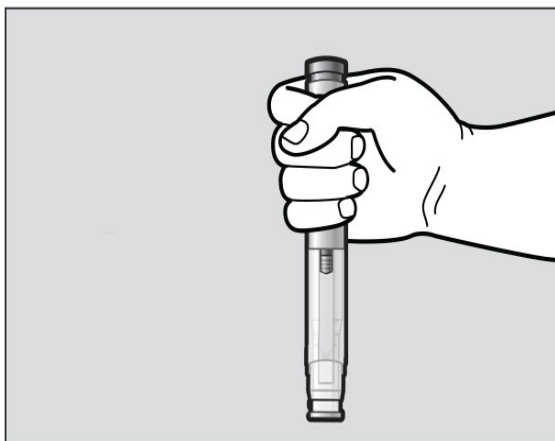
- Хванете RoActemra предварително напълнена писалка здраво с една ръка. Завъртете и издърпайте зелената капачка с другата ръка (**вижте Фигура Д**). Зелената капачка съдържа хлабаво прилягаща метална тръбичка.
- Ако не можете да махнете зелената капачка, трябва да помолите за помощ някой, който се грижи за Вас, или да се свържете с медицински специалист.



Фигура Д

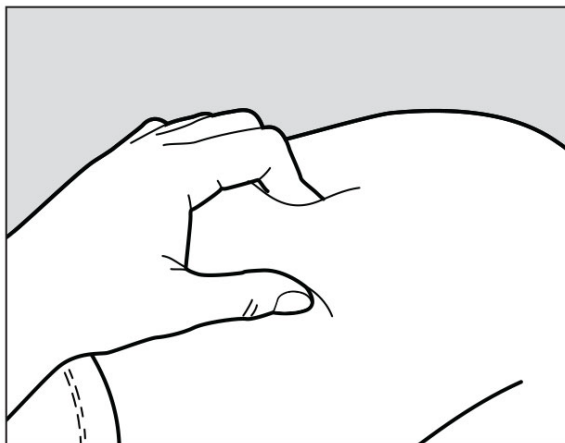
**Важно:** Не докосвайте предпазителя на иглата, разположен на върха на предварително напълнената писалка под прозорчето (вижте Фигура А), за да избегнете случайно убождане.

- Изхвърлете зелената капачка в контейнер за остри отпадъци.
- След като махнете зелената капачка, предварително напълнената писалка е готова за употреба. Ако предварително напълнената писалка не се използва в рамките на 3 минути от махането на капачката, тя трябва да се изхвърли в контейнера за остри отпадъци и да се използва нова предварително напълнена писалка.
- Никога не прикрепяйте отново зелената капачка след отстраняването ѝ.
- Хванете удобно предварително напълнената писалка с една ръка за горната ѝ част, така че да можете да виждате прозорчето (вижте Фигура Е).



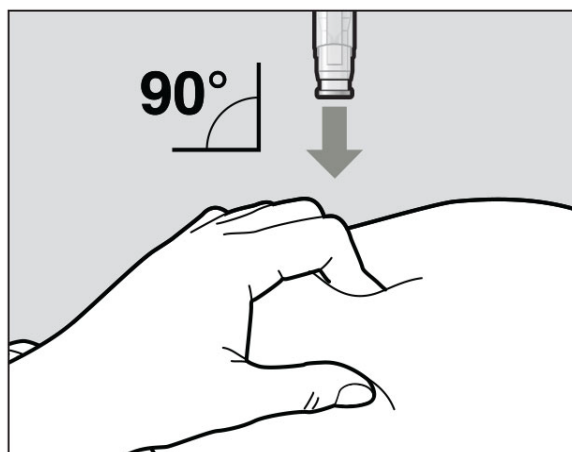
Фигура Е

- Използвайте другата си ръка, за да захванете леко почистения участък на кожата и да пригответе стабилно място на инжектиране (вижте Фигура Ж). Необходимо е стабилно място на инжектиране, за да може предварително напълнената писалка да се активира правилно.
- Захващането на кожата е важно, за да бъде сигурно, че инжектирате под кожата (в мастната тъкан), а не по-дълбоко (в мускул). Инжектирането в мускул може да предизвика дискомфорт.



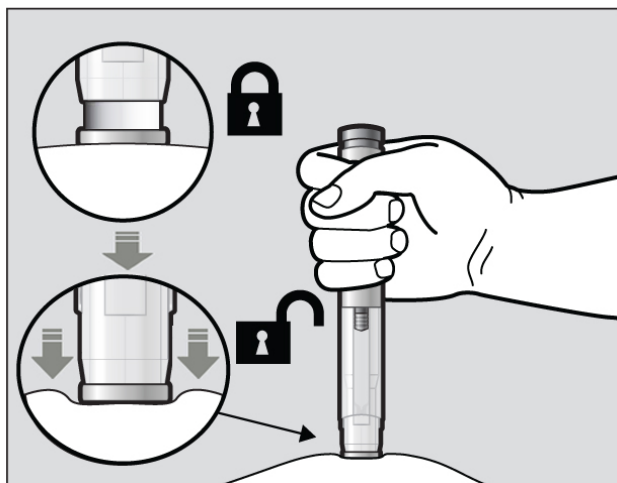
**Фигура Ж**

- **Не** натискайте все още зеления бутон за активиране.
- Поставете предпазителя на иглата на предварително напълнената писалка върху захванатата кожа под ъгъл  $90^\circ$  (**вижте Фигура З**).
- Важно е да се използва правилният ъгъл, за да е сигурно, че лекарството се инжектира под кожата (в мастната тъкан), иначе инжекцията може да бъде болезнена и лекарството може да не действа.



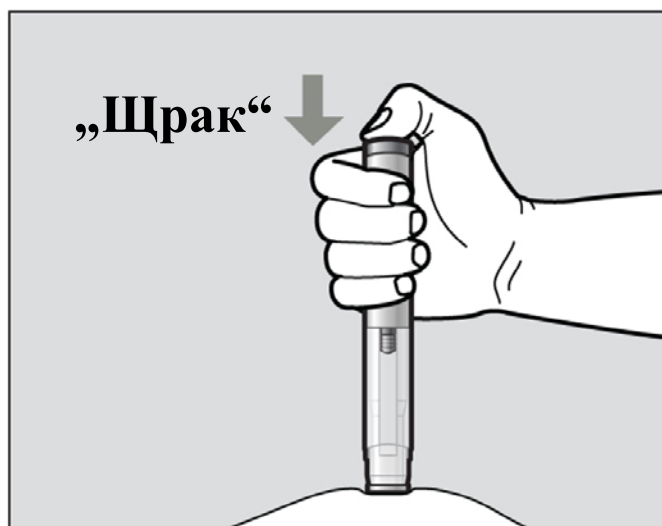
**Фигура З**

- За да използвате предварително напълнената писалка, трябва първо да отключите зеления бутон за активиране.
- За да го отключите, притиснете здраво предварително напълнената писалка към захванатата кожа, докато предпазителят на иглата се избута напълно навътре (**вижте Фигура И**).



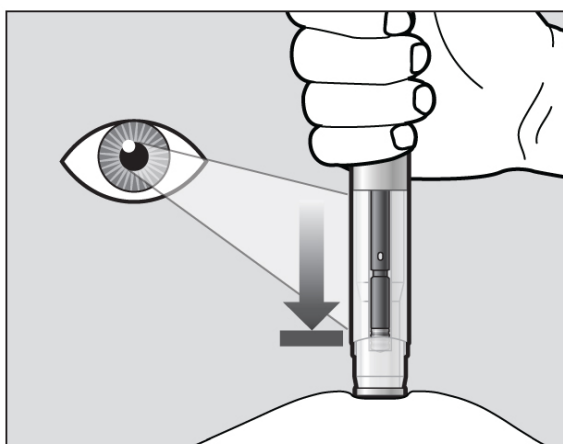
**Фигура И**

- Продължавайте да държите предпазителя на иглата натиснат навътре.
- Ако предпазителят на иглата не е притиснат напълно към кожата, зеленият бутон за активиране няма да действа.
- Продължете да държите захванатата кожа, докато задържате предварително напълнената писалка на място.
- Натиснете зеления бутон за активиране, за да започне инжектирането. Щракване показва началото на инжектирането. Дръжте зеления бутон натиснат навътре и продължете да държите предварително напълнената писалка притисната здраво към кожата (**вижте Фигура К**). Ако не можете да започнете инжектирането, трябва да помолите за помощ някой, който се грижи за Вас, или да се свържете с медицински специалист.



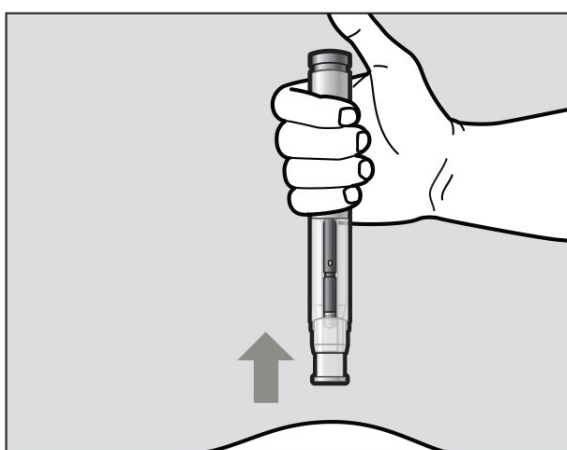
**Фигура К**

- Лилавият индикатор ще се придвижва в прозорчето по време на инжектирането (**вижте Фигура Л**).
- Наблюдавайте лилавия индикатор, докато спре да се движи, за да сте сигурни, че е инжектирана пълната доза.



Фигура Л

- Инжектирането може да продължи до **10 секунди**.
- Може да чуете второ щракване по време на инжектирането, но трябва да продължите да държите предварително напълнената писалка здраво притисната към кожата, докато лилавият индикатор на спре да се движи.
- Когато лилавият индикатор спре да се движи, отпуснете зеления бутон. Вдигнете предварително напълнената писалка право нагоре от мястото на инжектиране под ъгъл 90°, за да извадите иглата от кожата. Тогава предпазителят на иглата ще излезе и ще се заключи, като покрие иглата (**вижте Фигура М**).



Фигура М

- Проверете прозорчето, за да видите дали е изпълнено с лилавия индикатор (**вижте Фигура М**).
- Ако прозорчето не е изпълнено с лилавия индикатор, тогава:
  - Предпазителят на иглата може да не е заключил. **Не** пипайте предпазителя на иглата на предварително напълнената писалка, защото може да се убодете. Ако иглата не е покрита, внимателно поставете предварително напълнената писалка в контейнера за остри отпадъци, за да избегнете нараняване с иглата.
  - Може да не сте получили пълната доза RoActemra. **Не** се опитвайте да използвате предварително напълнената писалка отново. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Потърсете помощ от медицински специалист.

#### След инжектирането

- Може да има слабо кървене на мястото на инжектиране. Може да притиснете памучен тампон или марля на мястото на инжектиране.

- **Не** разтривайте мястото на инжектиране.
- Ако е необходимо, може да покриете мястото на инжектиране с малка превръзка.

#### **Стъпка 4. Изхвърлете предварително напълнената писалка**

- RoActemra предварително напълнена писалка не трябва да се използва повторно.
- Сложете употребената предварително напълнена писалка в контейнера за остри отпадъци (вижте **“Как да изхвърля използваните предварително напълнени писалки?”**)
- **Не** слагайте капачката обратно върху предварително напълнената писалка.
- **Ако инжекцията се поставя от друго лице, то трябва също да внимава, когато маха предварително напълнената писалка и я изхвърля, за да предотврати случайно убождане с иглата и инфектиране.**

#### **Как да изхвърля използваните предварително напълнени писалки?**

- Сложете RoActemra предварително напълнена писалка и зелената капачка в контейнер за остри отпадъци веднага след употреба (**вижте Фигура Н**).
- **Не изхвърляйте предварително напълнената писалка и зелената капачка в контейнера за домашни отпадъци и не ги рециклирайте.**



**Фигура Н**

- Изхвърлете пълния контейнер както Ви е казал медицинският специалист или фармацевт.
- Винаги съхранявайте непробиваемия контейнер на място, недостъпно за деца.

**Съхранявайте RoActemra предварително напълнена писалка и контейнера за изхвърляне на място, недостъпно за деца.**

#### **Запишете Вашата инжекция**

- Запишете датата, времето и конкретната част от Вашето тяло, където сте поставили инжекцията. Може да е полезно да запишете всички въпроси или притеснения относно инжектирането, така че да попитате Вашия медицински специалист.

**Ако имате някакви въпроси или притеснения относно RoActemra предварително напълнената писалка, говорете с медицински специалист, който познава RoActemra.**