

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml koncentrāta satur 20 mg tocilizumaba (*tocilizumab*)*

Viens flakons satur 80 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 4 ml (20 mg/ml).

Viens flakons satur 200 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 10 ml (20 mg/ml).

Viens flakons satur 400 mg tocilizumaba* (*tocilizumab*) / 20 ml (20 mg/ml).

*humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas pret cilvēka interleikīna-6 (IL-6) receptoru, kas ražota Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Viens 80 mg flakons satur 0,10 mmol (2,21 mg) nātrija.

Viens 200 mg flakons satur 0,20 mmol (4,43 mg) nātrija.

Viens 400 mg flakons satur 0,39 mmol (8,85 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka RoActemra, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

RoActemra indicēts 2019. gada koronavīrusa slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem, kuri jau saņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

RoActemra indicēts aktīva sistēmiska juvenīla idiopātiska artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no divu gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroidiem pretiekaisumu līdzekļiem) un sistēmiskajiem kortikosteroīdiem. RoActemra var lietot

monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts juvenīlā idiopātiskā poliartrīta (pJIA; pozitīvs vai negatīvs reimatoīdais faktors un progresējošs oligoartrīts) ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuriem nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar MTX. RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

RoActemra indicēts smaga vai dzīvībai bīstama citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS), ko inducējuši himēriska antigēna receptora (*chimeric antigen receptor*, CAR) T limfocīti, ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, COVID-19, sJIA, pJIA vai CRS diagnostikā un ārstēšanā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar RoActemra, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Devas

Pacienti ar RA

Ieteicamā deva ir 8 mg/kg ķermeņa masas, ievadot reizi četrās nedēļās.

Cilvēkiem, kuru ķermeņa masa lielāka par 100 kg, vienas infūzijas laikā ievadīt devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Par 1,2 g lielākas devas klīniskos pētījumos nav novērtētas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošanu sakarā ar laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijām skatīt 4.4. apakšpunktā.

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, RoActemra deva ir jāsamazina līdz 4 mg/kg vai RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas Terapiju atsāk ar 4 mg/kg vai 8 mg/kg (kas klīniski piemērotāks)
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR (apstiprinot ar atkārtotām analīzēm, skatīt 4.4. apakšpunktu).	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes. Ja NAR nepārtraukti ir pārsniegta vairāk nekā 3 reizes, RoActemra lietošana ir jāpārtrauc
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina
ANS = 0,5 - 1	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, RoActemra lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots)
ANS < 0,5	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^3/\mu l$)	Rīcība
50 - 100	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc Kad trombocītu skaits palielinās līdz $> 100 \times 10^3/\mu l$, RoActemra lietošanu atsāk ar 4 mg/kg lielu devu, ko palielina līdz 8 mg/kg (ja klīniski piemērots)
< 50	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc

COVID-19 pacienti

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem un kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir 8 mg/kg, ko ievada vienā 60 minūtes ilgā intravenozā infūzijā; skatīt 5.1 apakšpunktu. Ja klīniskās pazīmes vai simptomi pēc pirmās devas pastiprinās vai nemazinās, var ievadīt vēl vienu RoActemra 8 mg/kg devu infūzijas veidā. Starp abām infūzijām ir jābūt vismaz 8 stundu starplaikam.

Personām, kuru ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, vienā infūzijā nav ieteicama deva, kas pārsniedz 800 mg (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar COVID-19 RoActemra nav ieteicams ievadīt, ja viņiem ir kādas no tālāk norādītajām novirzēm laboratorisko izmeklējumu rezultātos:

Laboratorisko izmeklējumu veids	Laboratorisko izmeklējumu rezultāts	Rīcība
Aknu enzīmu līmenis	$\geq 10 \times \text{NAR}$	RoActemra ievadīšana nav ieteicama
Absolūtais neitrofilo leikocītu skaits	$< 1 \times 10^9 / l$	
Trombocītu skaits	$< 50 \times 10^3 / \mu l$	

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (pieaugušie un bērni)

Ieteicamā deva CRS ārstēšanai, ko ievada 60 minūtes ilgā intravenozā infūzijā, ir 8 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg. RoActemra var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Ja pēc pirmās zāļu devas saņemšanas nav vērojams klīnisks uzlabojums, vērtējot CRS pazīmes un simptomus, var ievadīt vēl līdz 3 RoActemra papildu devām. Intervālam starp secīgi ievadītām devām jābūt vismaz 8 stundām. Pacienti ar CRS vienā infūzijā nav ieteicams ievadīt devas, kas pārsniedz 800 mg.

Pacienti ar smagu vai dzīvībai bīstamu CRS bieži ir citopēnija vai paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis ļaundabīgas blakusslimības, iepriekš saņemtas limfocītu aktivitāti nomācošas ķīmijterapijas vai CRS dēļ.

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacienti, kas vecāki par 2 gadiem, kuri sver 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc divām nedēļām, bet pacientiem, kuri sver mazāk par 30 kg, tā ir 12 mg/kg ik pēc divām nedēļām. Šīs devas lielumu jāaprēķina katrā ievadīšanas reizē, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina tikai pamatojoties uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta RoActemra lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Pacienti ar sJIA laboratorisko rādītāju noviržu gadījumos ieteicams ārstēšanu ar tocilizumabu pārtraukt, kā norādīts turpmāk tabulās. Ja tas ir piemēroti, jāmaina vienlaikus lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai to lietošana jāpārtrauc, un, kamēr nav novērtēta klīniskā situācija, tocilizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Tā kā pastāv daudz blakusslimību, kas var ietekmēt sJIA laboratoriskos rādītājus, lēmums par tocilizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izmeklējumu rezultātiem.

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 – 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Balstdeva.
ANS 0,5 - 1	Uz laiku pārtraukt RoActemra lietošanu. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk RoActemra lietošanu.
ANS < 0,5	Pilnībā pārtraukt RoActemra lietošanu. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
No 50 līdz 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku pārtraukt RoActemra lietošanu. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk RoActemra lietošanu.
< 50	Pilnībā pārtraukt RoActemra lietošanu. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu sJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

Klīniskie dati nav pietiekami, lai izvērtētu toclizumaba devas samazināšanas ietekmi sJIA pacientiem, kuriem bijušas laboratorisko rādītāju novirzes.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 6 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Pacienti ar pJIA

Pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem, kuri sver 30 kg vai vairāk, ieteicamā deva ir 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām, bet pacientiem, kuri sver mazāk par 30 kg, tā ir 10 mg/kg ik pēc 4 nedēļām. Šīs devas lielumu katru reizi, kad tiek ievadītas zāles, jāaprēķina, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu. Deva jāmaina tikai pamatojoties uz pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā.

Intravenozi ievadīta RoActemra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta.

Pacientiem ar pJIA laboratorisko rādītāju noviržu gadījumos ieteicams ārstēšanu ar toclizumabu pārtraukt, kā norādīts turpmāk tabulās. Ja tas ir piemēroti, jāmaina vienlaikus lietotā MTX un/vai citu

zāļu deva vai to lietošana jāpārtrauc, un, kamēr nav novērtēta klīniskā situācija, toclizumaba lietošana uz laiku jāpārtrauc. Pastāv daudz blakusslimību, kas var ietekmēt pJIA laboratoriskos rādītājus, tāpēc lēmums par toclizumaba lietošanas pārtraukšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jāpamato ar attiecīgā pacienta medicīnisko izmeklējumu rezultātiem.

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT aktivitāte normalizējas.
> 3 – 5 reizes pārsniedz NAR	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro iepriekš minētie ieteikumi gadījumiem, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes.
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana jāpārtrauc. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jāpamato ar konkrētā pacienta medicīniskās izmeklēšanas rezultātiem.

- Mazs absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10⁹/l)	Rīcība
ANS > 1	Balstdeva.
ANS 0,5 - 1	Uz laiku pārtraukt RoActemra lietošanu. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, atsāk RoActemra lietošanu.
ANS < 0,5	Pilnībā pārtraukt RoActemra lietošanu. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīnisku izmeklēšanu.

- Mazs trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10³/μl)	Rīcība
50 – 100	Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietotā MTX deva. Uz laiku pārtraukt RoActemra lietošanu. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, atsāk RoActemra lietošanu.
< 50	Pilnībā pārtraukt RoActemra lietošanu. Lēmums pārtraukt RoActemra lietošanu pJIA gadījumā laboratorisko izmeklējumu noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīnisku izmeklēšanu.

Tocilizumaba devas samazināšana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pJIA slimniekiem nav pētīta.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem RoActemra lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

RoActemra nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Lietošanas veids

Pēc atšķaidīšanas RoActemra pacientiem ar RA, sJIA, pJIA, CRS vai COVID-19 jāievada 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā.

Pacienti ar RA, sJIA, pJIA, CRS vai COVID-19 ar ķermeņa masu ≥ 30 kg RoActemra ir aseptiski jāatšķaida līdz galīgajam tilpumam (100 ml) ar sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg RoActemra jāatšķaida ar sterilu apirogēnu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīdumu, ievērojot aseptikas tehniku, līdz galīgajam tilpumam – 50 ml.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, ir jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc un nekavējoties jāsāk ārstēšana ar atbilstošām zālēm/atbalstošā aprūpe, skatīt 4.4. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas, izņemot COVID-19 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Pacienti ar RA, sJIA vai pJIA

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī RoActemra, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar RoActemra nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot RoActemra lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kas saņem bioloģisku terapiju, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem ar sJIA un pJIA (ieskaitot par 5 gadiem jaunākus bērnus ar sJIA vai pJIA, kuri nespēj darīt zināmus savus simptomus) un viņu vecākiem/aizbildņiem, jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko RA, sJIA un pJIA terapijai paredzēto zāļu lietošanas gadījumos, pirms RoActemra terapijas sākuma pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms RoActemra terapijas sākuma pacienti ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonogatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asinsanalīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja RoActemra lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no tocilizumaba klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

RoActemra lietošanas laikā pacientiem ar RA retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). RoActemra ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas

pārmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar RoActemra infūziju ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās infūzijas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroidiem un antihistamīna līdzekļiem. RoActemra terapijas laikā jābūt pieejamiem atbilstoši ārstēšanas līdzekļiem tūlītējai lietošanai anafilaktiskas reakcijas gadījumā. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija/nopietna ar infūziju saistīta reakcija, RoActemra ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc un RoActemra lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar RoActemra, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar RoActemra, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar RoActemra. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver nepieciešamība veikt citas aknu darbības pārbaudes, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojo RoActemra novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar RA, pJIA vai sJIA, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot RoActemra lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR un kas ir apstiprināts ar atkārtotām analizēm, RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar mazu neitrofilo leukocītu vai trombocītu skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem ar RA, sJIA vai pJIA, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar RoActemra nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu, pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA un pJIA neitrofilo leukocītu un trombocītu skaits jānosaka otrās infūzijas laikā, bet vēlāk saskaņā ar labas klīniskās prakses prasībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošajiem līdzekļiem.

Pacientiem ar sJIA, pJIA un RA lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot RoActemra, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējoši līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar RoActemra, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar RoActemra un MTX konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, īpaši pacientiem ar sJIA un pJIA, pirms ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas, ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un RoActemra lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo preparātu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks, un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērš riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagonistiem

Pieredzes par RoActemra lietošanu kopā ar TNF antagonistiem vai citiem RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. RoActemra nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

Nātrijs

Zāles satur 1,17 mmol (jeb 26,55 mg) nātrija maksimālajā 1200 mg devā. Tas ir jāievēro pacientiem, kuriem ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu. Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devās, kas ir mazākas par 1025 mg, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

COVID-19 pacienti

- RoActemra efektivitāte, ārstējot COVID-19 pacientus, kuriem nav paaugstināts CRO līmenis, nav pierādīta, skatīt 5.1. apakšpunktu.
- RoActemra nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, kuri nesaņem terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, jo šajā apakšgrupā nevar izslēgt mirstības palielināšanos, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Infekcijas

RoActemra nedrīkst ievadīt pacientiem ar COVID-19, ja viņiem ir arī jebkāda cita smaga aktīva infekcija. Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot RoActemra lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Hepatotoksicitāte

Pacientiem, kuri ir hospitalizēti COVID-19 dēļ, var būt paaugstināts ALAT vai ASAT līmenis. Vairāku orgānu mazspēja, kas skar arī aknas, ir zināma smaga COVID-19 komplikācija. Pieņemot lēmumu par tocilizumaba ievadīšanu, COVID-19 ārstēšanas sniegtais iespējamais ieguvums ir jālīdzsvaro ar akūtas tocilizumaba lietošanas radīto iespējamo risku. COVID-19 pacientiem, kuriem ALAT vai ASAT līmenis pārsniedz 10 x NAR, RoActemra lietošana nav ieteicama. COVID-19 pacientiem ALAT/ASAT līmenis ir jāuzrauga atbilstoši pašreizējai standarta klīniskajai praksei.

Hematoloģiskās patoloģijas

COVID-19 pacientiem, kuriem ANS ir $<1 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $<50 \times 10^3/\mu l$, šo zāļu ievadīšana nav ieteicama. COVID-19 pacientiem neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits ir jāuzrauga atbilstoši pašreizējai standarta klīniskajai praksei, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Pediatriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Pacientiem ar sJIA var attīstīties makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) – nopietna, dzīvībai bīstama patoloģija. Klīniskajos pētījumos tocilizumabs nav pētīts pacientiem aktīvās MAS fāzes laikā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg tocilizumaba devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz tocilizumaba klirensu nav konstatēta.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, tocilizumabu, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. Tocilizumabs normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas tocilizumaba devas lietošanas, simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar tocilizumabu, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu

atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikoidiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropukmonu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā relatīvi ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par tocilizumaba lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Tocilizumaba ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt zīdīšanu vai turpināt/pārtraukt RoActemra lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un RoActemra lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par tocilizumaba terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RoActemra nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās ZBP ($\geq 5\%$ pacientu, kas tocilizumabu monoterapijā vai kombinācijā ar DMARD lietojuši RA, sJIA, pJIA vai CRS ārstēšanai) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (kas, lietojot tocilizumabu COVID-19 ārstēšanai, radās $\geq 5\%$ pacientu) bija paaugstināts aknu transamināžu līmenis, aizcietējums un urīnceļu infekcija.

Nevēlamās blakusparādības, kas tika novērotas RoActemra klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas periodā, pamatojoties uz spontāniem gadījumu ziņojumiem, literatūrā aprakstītiem gadījumiem un beziejaukšanās pētījumu datiem, 1. tabulā un 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrai nevēlamajai blakusparādībai atbilstošā biežuma kategorija ir noteikta atbilstoši šādai klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti (no $> 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

Pacienti ar RA

Tocilizumaba drošuma profils ir pētīts 4 ar placebo kontrolētos pētījumos (II, III, IV un V pētījumā), 1 ar MTX kontrolētā pētījumā (I pētījumā) un šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Četru pētījumu (I, III, IV un V pētījuma) dubultmaskētais kontroles periods ilga 6 mēnešus, bet vienā pētījumā (II pētījumā) tā ilgums bija līdz 2 gadiem. Dubultmaskētajos, kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma tocilizumabu 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX/citiem DMARD un 288 pacienti saņēma tocilizumabu 8 mg/kg monoterapijā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā bija visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu tocilizumaba devu. No šīs 4009 pacientu populācijas 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

1. tabula. ZBP uzskaitē pacientiem ar RA, kuri dubultmaskētā kontroles perioda vai pēcreģistrācijas perioda laikā saņēma tocilizumabu monoterapijā vai kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD.

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonija, mutes dobuma <i>herpes simplex</i> infekcija, <i>Herpes zoster</i>	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neitropēnija, hipofibrinogenēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1,2,3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte, Ļoti reti: aknu mazspēja

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Stīvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Perifēriska tūska, paaugstinātas jutības reakcijas		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Infekcijas

6 mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot RoActemra, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

6 mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem tocilizumaba grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem MTX grupā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais nopietnu baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu infekciju rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intra- vai ekstrapulmonāra slimība, invazīvas plaušu infekcijas (tajā skaitā arī kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas), pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonijs un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos lietojot tocilizumabu, kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija tocilizumaba lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4009 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu un kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 56 no 4009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. tocilizumaba infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu tocilizumaba terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos anti-tocilizumaba antivielas tika noteiktas kopumā 2876 pacientiem. No 46 pacientiem (1,6%), kuriem attīstījās anti-tocilizumaba antivielas, 6 vienlaikus bija arī klīniski nozīmīga paaugstinātas jutības reakcija, kuras dēļ 5 pacientiem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc. Trīsdesmit pacientiem (1,1%) attīstījās neitralizējošas antivielas.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9 / l$ konstatēja 3,4% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9 / l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9 / l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3 / \mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kas saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēcregistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīga ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanās > 3 NAR tika novērota 2,1% pacientu, kas lietoja tocilizumabu 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kas saņēma MTX, un 6,5% pacientu, kas saņēma 8 mg/kg tocilizumaba un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kas saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot tocilizumaba monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kas saņēma tocilizumaba monoterapiju, un 1,4% pacientu, kas saņēma tocilizumabu un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba

devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēta netiešā bilirubīna koncentrācija, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

6 mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību pieaugums. Veicot parasto laboratorisko kontroli, tika konstatēts, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma RoActemra, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas pārsniedza 6,2 mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas pārsniedza 4,1 mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc tocilizumaba lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcregistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Pacienti ar COVID-19

Novērtējums par RoActemra drošumu COVID-19 ārstēšanā ir balstīts uz trīs randomizētiem, dubultmaskētiem, ar placebo kontrolētiem pētījumiem (pētījumi ML42528, WA42380 un WA42511). Šajos pētījumos RoActemra iedarbībai bija pakļauti pavisam 974 pacienti. Pētījumā RECOVERY drošuma datu apkopošana bija ierobežota, un šeit tie nav aprakstīti.

Balstoties uz nevēlamajiem notikumiem, kas klīnisko pētījumu ML42528, WA42380 un WA42511 apvienotajā drošuma populācijā RoActemra terapijas grupā radās vismaz 3% pacientu un biežāk nekā placebo grupā, tika izspriestas nevēlamās blakusparādības, kas 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai.

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību¹ saraksts, kas RoActemra klīniskajos pētījumos tika atklātas apvienotajā COVID-19 pacientu populācijā², kuriem varēja novērtēt drošumu

MedDRA orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Urīnceļu infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipokalēmija
Psihiskie traucējumi		Trauksme, bezmiegs
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Aizcietējums, caureja, slikta dūša
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

¹ Katrā kategorijā pacients ir ieskaitīts tikai vienu reizi neatkarīgi no blakusparādības epizožu skaita.

² Ietver izspriestas blakusparādības, par kurām tika ziņots pētījumos WA42511, WA42380 un ML42528.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pētījumu ML42528, WA42380 un WA42511 apvienotajā populācijā, kurā bija iespējams drošuma novērtējums, infekcijas/būtiskas infekcijas gadījumu biežums COVID-19 pacientiem tocilizumaba grupā (30,3%/18,6%, n=974) un placebo grupā (32,1%/22,8%, n=483) bija līdzīgs.

Drošuma profils pacientiem, kuri jau pirms ārstēšanas saņēma terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem, atbilda 2. tabulā raksturotajam tocilizumaba drošuma profilam vispārējā pacientu populācijā. Šajā pacientu apakšgrupā infekcijas un būtiskas infekcijas radās attiecīgi 27,8% un 18,1% pacientu i.v. tocilizumaba grupā un 30,5% un 22,9% pacientu placebo grupā.

Novirzes laboratorisko izmeklējumu rezultātos

Randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos pētījumos laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu rašanās biežums COVID-19 pacientiem, kuriem i.v. tika ievadīta viena vai divas RoActemra devas, un COVID-19 pacientiem placebo grupā kopumā bija līdzīgs, taču bija dažī izņēmumi. Trombocītu un neitrofilo leikocītu skaita samazinājumu un paaugstinātu ALAT un ASAT līmeni pacientiem, kuriem i.v. tika ievadīts RoActemra, novēroja biežāk nekā placebo grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar sJIA vai pJIA

Tocilizumaba drošuma profils pediatrikajā populācijā ir apkopots turpmākajās sadaļās par pJIA un sJIA. Kopumā nevēlamās blakusparādības pacientiem ar pJIA un sJIA bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA; skatīt 4.8. apakšpunktu.

Nevēlamās blakusparādības ar tocilizumabu ārstētajiem pJIA un sJIA pacientiem ir uzskaitītas 3. tabulā un norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Katrai ZBP atbilstošā biežuma kategorija norādīta, pamatojoties uz: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$).

3. tabula. ZBP uzskaitē pacientiem ar sJIA vai pJIA, kuri klīniskajos pētījumos lietojuši tocilizumabu monoterapijas veidā vai kombinācijā ar MTX.

MedDRA OSK	Ieteicamais termins	Biežums		
		Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas		Ļoti bieži	Bieži	Retāk
	Augšējo elpceļu infekcijas	pJIA, sJIA		
	Nazofaringīts	pJIA, sJIA		
Nervu sistēmas traucējumi				
	Galvassāpes	pJIA	sJIA	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi				
	Slikta dūša		pJIA	
	Caureja		pJIA, sJIA	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā				
	Ar infūziju saistītas reakcijas		pJIA ¹ , sJIA ²	
Izmeklējumi				
	Paaugstināts aknu transamināžu līmenis		pJIA	
	Samazināts neitrofilo leikocītu skaits	sJIA	pJIA	
	Samazināts trombocītu skaits		sJIA	pJIA
	Paaugstināts holesterīna līmenis		sJIA	pJIA

1. Ar infūziju saistītas reakcijas gadījumi pacientiem ar pJIA ietvēra galvassāpes, sliktu dūšu un hipotensiju, bet ne tikai.

2. Ar infūziju saistītas reakcijas gadījumi pacientiem ar sJIA ietvēra izsitumus, nātreni, caureju, epigastrālu diskomfortu, artralģiju un galvassāpes, bet ne tikai.

Pacienti ar pJIA

Intravenozi ievadīta RoActemra drošuma profils pJIA gadījumā pētīts 188 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. Kopējās iedarbības ilgums pacientiem bija 184,4 pacientgadi. Nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem ar pJIA ir norādīts 3. tabulā. Pacientiem ar pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA un sJIA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Salīdzinot ar pieaugušo RA populāciju, pJIA populācijā biežāk ziņots par nazofaringītu, galvassāpēm, sliktu dūšu un samazinātu neitrofilo leikocītu skaitu. pJIA populācijā retāk nekā pieaugušo RA pacientu populācijā ziņots par paaugstinātu holesterīna līmeni.

Infekcijas

Infekciju rādītājs visās ar tocilizumabu ārstēto pacientu grupās bija 163,7 uz 100 pacientgadiem. Biežāk novērotās blakusparādības bija nazofaringīts un augšējo elpceļu infekcijas. Nopietnu infekciju rādītājs skaitliski bija lielāks pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, kuri tika ārstēti ar 10 mg/kg tocilizumaba (12,2 uz 100 pacientgadiem), salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu ≥30 kg, kas tika ārstēti ar 8 mg/kg tocilizumaba (4,0 uz 100 pacientgadiem). Arī tādu infekciju rādītājs, kuru dēļ bija jāpārtrauc zāļu lietošana, pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, kuri tika ārstēti ar 10 mg/kg tocilizumaba, bija lielāks (21,4%) nekā pacientiem ar ķermeņa masu ≥30 kg, kuri tika ārstēti ar 8 mg/kg tocilizumaba (7,6%).

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītas reakcijas pacientiem ar pJIA ir definētas kā visi traucējumi, kas bijuši infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. Tocilizumabu lietojušo pacientu populācijā 11 pacientiem (5,9%) infūzijas laikā radās ar infūziju saistītas reakcijas un 38 pacientiem (20,2%) bija traucējumi 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. Biežākās blakusparādības infūzijas laikā bija galvassāpes, slikta dūša un hipotensija un 24 stundu laikā pēc infūzijas – reibonis un hipotensija. Kopumā infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām novērotās blakusparādības pēc būtības bija līdzīgas tām, kas novērotas pacientiem ar RA un sJIA, skatīt 4.8. apakšpunktu.

Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām, kas būtu saistītas ar tocilizumaba lietošanu un kuru dēļ būtu jāpārtrauc zāļu lietošana ziņots netika.

Imūngenitāte

Vienam pacientam 10 mg/kg < 30 kg grupā izveidojās antivielas pret tocilizumabu bez paaugstinātas jutības reakcijas rašanās. Šis pacients pēc tam pārtrauca dalību pētījumā.

Neitrofilie leikocīti

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 3,7% tocilizumabu lietojušo pacientu neitrofilo leikocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$.

Trombocīti

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 1% tocilizumabu lietojušo pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka attiecīgi 3,7% un <1% tocilizumabu lietojušo pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā intravenozi ievadīta RoActemra pētījumā WA19977 attiecīgi 3,4% un 10,4% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Pacienti ar sJIA

Intravenozi ievadīta RoActemra drošuma profils sJIA gadījumā ir pētīts 112 pacientiem vecumā no 2 līdz 17 gadiem. 12 nedēļas ilgā dubultmaskētā, kontrolētā fāzē ar tocilizumabu tika ārstēti 75 pacienti (atkarībā no ķermeņa masas viņi saņēma 8 mg/kg vai 12 mg/kg lielas devas). Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības paasināšanās dēļ notika pāreja uz RoActemra, pacienti tika ārstēti nemaskētā pagarinājuma ietvaros.

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pacientiem ar RA (skatīt 4.8. apakšpunktu). Informācija par nevēlamo blakusparādību biežumu pacientiem ar sJIA ir sniegta 3. tabulā. Salīdzinot ar pieaugušo RA pacientu populāciju, pacientiem ar sJIA biežāk radās nazofaringīts, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, paaugstināts aknu transamināžu līmenis un caureja. sJIA populācijā salīdzinājumā ar pieaugušo RA pacientu populāciju paaugstināta holesterīna līmeņa gadījumi bija retāki.

Infekcijas

12 nedēļas ilgās kontrolētās fāzes laikā intravenozi ievadīta RoActemra grupā visu infekciju rādītājs bija 344,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem, bet placebo grupā tā bija 287,0 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Nemaskētajā pagarinājumā (II daļā) saglabājās līdzīgs kopējais infekciju rādītājs – 306,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem.

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē intravenozi ievadīta RoActemra grupā nopietnu infekciju rādītājs bija 11,5 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Nemaskētajā pagarinājumā pēc viena gada nopietnu infekciju kopējais rādītājs saglabājās stabils – 11,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Aprakstītās nopietnās infekcijas bija līdzīgas tām, kādas aprakstītas pacientiem ar RA, tomēr tika novērotas arī vējbakas un vidusauss iekaisums.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas definētas kā visi traucējumi, kas bijuši infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām. 12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē 4% tocilizumaba grupas pacientu bija traucējumi, kas radās infūzijas laikā. Viens gadījums (angioedēma) tika uzskatīts par nopietnu un bīstamu dzīvībai, un pacientam pētījuma zāļu lietošana tika pārtraukta.

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē 24 stundu laikā pēc infūzijas beigām traucējumi bija 16% tocilizumaba grupas pacientu un 5,4% placebo grupas pacientu. Tocilizumaba grupā šie traucējumi izpaudās kā (bet ne tikai) izsitumi, nātrene, caureja, diskomforta sajūta epigastrijā, locītavu sāpes un galvassāpes. Viens gadījums (nātrene) tika uzskatīts par nopietnu.

Ar tocilizumabu saistītas, klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas, kuru dēļ jāpārtrauc ārstēšana, kontrolētajā fāzē līdz iekļaušanai nemaskētajā klīniskajā pētījumā un arī tā laikā tika aprakstītas 1 pacientam (< 1%) no 112 pacientiem, kuri tika ārstēti ar tocilizumabu.

Imūngenitāte

Visi 112 pacienti pirms ārstēšanas sākuma tika pārbaudīti attiecībā uz antivielām pret tocilizumabu. Antivielas pret tocilizumabu veidojās diviem pacientiem, turklāt vienam no šiem pacientiem bija paaugstinātas jutības reakcija, kuras dēļ zāļu lietošana bija jāpārtrauc. Antivielu pret tocilizumabu veidošanās sastopamība var būt nepietiekami novērtēta, jo tocilizumabs ietekmē pārbažu rezultātus, un bērniem, salīdzinājumā ar pieaugušajiem, novērota lielāka zāļu koncentrācija.

Neitrofilie leukocīti

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē, standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā tika konstatēts, ka 7% tocilizumaba grupas pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$, bet placebo grupā šāda samazināšanās netika novērota.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē neitrofilo leukocītu skaits līdz vērtībai, kas mazāka par $1 \times 10^9/l$, samazinājās 15% tocilizumaba grupas pacientu.

Trombocīti

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā, tika konstatēts, ka 3% placebo grupas pacientu un 1% tocilizumaba grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē 3% tocilizumaba grupas pacientu trombocītu skaits samazinājās līdz vērtībai, kas mazāka par $100 \times 10^3/\mu l$, tomēr ar to saistītu asiņošanas gadījumu nebija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā, tika konstatēts, ka attiecīgi 5% un 3% tocilizumaba grupas pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$, bet placebo grupā 0% pacientu.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē attiecīgi 12% un 4% tocilizumaba grupas pacientu ALAT vai ASAT līmenis paaugstinājās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Imūnglobulīns G

Terapijas laikā IgG līmenis pazeminās. 15 pacientiem atsevišķos pētījuma brīžos līmenis pazeminājās līdz zemākai normas robežai.

Lipīdu rādītāji

12 nedēļas ilgajā kontrolētajā fāzē, standarta laboratorisko rādītāju kontroles laikā (pētījumā WA18221) attiecīgi 13,4% un 33,3% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Nemaskētajā pagarinājuma fāzē (pētījumā WA18221) attiecīgi 13,2% un 27,7% pacientu ZBL holesterīna vērtība jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā palielinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna vērtība palielinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Pacienti ar CRS

Tocilizumaba drošums CRS gadījumā vērtēts retrospektīvā datu analīzē no klīniskajiem pētījumiem, kuros 51 pacients bija saņēmis tocilizumabu intravenozi devā 8 mg/kg (12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg) kopā ar papildus lietotiem kortikosteroīdiem lielā devā vai bez tiem smaga vai dzīvībai bīstama CAR T limfocītu inducēta CRS ārstēšanai. Lietoto tocilizumaba devu skaita mediāna bija 1 deva (diapazons no 1 līdz 4 devām).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par RoActemra pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu 40 mg/kg devu. Blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

Pediātriskā populācija

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem pediātriskā populācijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATĶ kods: L04AC07.

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskos pētījumos, kuros RA pacienti tika ārstēti ar tocilizumabu, tika novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar tocilizumabu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Tika novērota hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās, ko tocilizumabs izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar tocilizumabu ārstētiem pacientiem CRO līmeņa samazināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā un šāda samazināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

2 - 28 mg/kg lielas tocilizumaba devas ievadot veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 3 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma). Pacientiem ar reimatoīdo artrītu absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc tocilizumaba ievadīšanas bija līdzīgs (skatīt 4.8. apakšpunktu).

COVID-19 pacientiem, kuriem intravenozi tika ievadīta viena 8 mg/kg tocilizumaba deva, CRO līmeņa pazemināšanās līdz normālam diapazonam tika novērots jau pēc 7 dienām.

Pacienti ar RA

Klīniskā efektivitāte un drošums

Tocilizumaba efektivitāte RA pazīmju un simptomu mazināšanā tika vērtēta piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā tika iekļauti ≥ 18 gadus veci pacienti ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas pētījuma sākumā.

I pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā tocilizumabu ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visiem pieciem pētījumiem bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā tika novērtēti 673 pacienti, kas nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kam nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja tocilizumaba devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analizēm 24., 52. un 104. nedēļā, tika novērtēti 1196 pacienti, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā tika vērtēti 623 pacienti, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 – 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. Tocilizumaba 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamību. TNF antagonistu lietošana tika pārtraukta pirms randomizācijas. Tocilizumaba 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 – 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg lielām tocilizumaba devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (4. tabula). I pētījumā tika pierādīts tocilizumaba 8 mg/kg pārākums pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX.

Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus ilgos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar tocilizumabu 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanu, kas ietver jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazinājumu (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) tocilizumaba 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā tocilizumaba 4 mg/kg plus DMARD grupā ($p < 0,03$). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS28 remisiju (DAS28 < 2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kas saņēma tocilizumabu 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kas saņēma 4 mg/kg tocilizumaba un DMARD ($p < 0,0001$).

4. tabula. ACR atbildes reakcija placebo /MTX/DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

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

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta rentgenogrāfiski un izteikta kā modificētā Sharp vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Locītavu strukturālā bojājuma nomākums tika pierādīts ar nozīmīgi mazāku rentgenoloģisko progresēšanu pacientiem, kas saņēma tocilizumabu, salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar tocilizumabu un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg lielu tocilizumaba devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc *Sharp-Genant* bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

5. tabula. Vidējās rentgenoloģiskās pārmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais <i>Sharp-Genant</i> vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

PBO - placebo.

MTX - metotreksāts.

TCZ - tocilizumabs.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

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

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

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kas tika ārstēti ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar tocilizumabu un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēti kā izmaiņas kopējā pēc *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar tocilizumabu ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā) vērtējuma uzlabošanos. Ar RoActemra ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanos salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējumā izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg lielas tocilizumaba devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot tocilizumabu, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā tocilizumaba monoterapija tika salīdzināta ar adalimumaba monoterapiju, tika novērtēti 326 pacienti ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). Tocilizumaba grupas pacientiem lietoja tocilizumabu (8 mg/kg) intravenozas infūzijas veidā reizi četrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi četrās nedēļās. Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, tocilizumabam tika konstatēta labāka iedarbība, kas bija statistiski nozīmīga (6. tabula).

6. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitāti raksturojošie rezultāti

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (korigēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Korigētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija^(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 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^bDatu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils tocilizumabam un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (tocilizumabs — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). Tocilizumaba grupā blakusparādību veidi atbilda zināmām tocilizumaba drošības īpašībām, un tika ziņots, ka blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. Tocilizumaba grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem tocilizumaba grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem tocilizumaba grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZDL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) tocilizumaba grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam tocilizumaba drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

MTX iepriekš nelietojuši pacienti ar agrīnu RA

Pētījumā VII (WA19926), kas bija 2 gadus ilgs pētījums ar plānotu primāro analīzi 52. nedēļā, izvērtēja 1162 MTX iepriekš nelietojušus pieaugušus pacientus ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu agrīnu RA (vidējais slimības ilgums ≤ 6 mēneši). Aptuveni 20% pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar DMARD, kas nebija MTX. Šajā pētījumā vērtēja i.v. tocilizumaba pa 4 vai 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām/MTX kombinētās terapijas, i.v.tocilizumaba pa 8 mg/kg monoterapijas un MTX monoterapijas efektivitāti, mazinot locītavu bojājuma pazīmes un simptomus, kā arī progresēšanas ātrumu pēc 104 nedēļām. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija panākta DAS28 remisija (DAS28 < 2,6). Primāro mērķa kritēriju tocilizumaba 8 mg/kg + MTX un tocilizumaba monoterapijas grupās sasniedza nozīmīgi vairāk pacientu nekā MTX monoterapijas grupā. Tocilizumaba 8 mg/kg + MTX grupā konstatēja arī statistiski nozīmīgus rezultātus, vērtējot galvenos sekundāros mērķa kritērijus. Tocilizumaba 8 mg/kg monoterapijas grupā, vērtējot pēc visiem sekundārajiem mērķa kritērijiem, tai skaitā rentgenogrāfiskiem mērķa kritērijiem, tika panāktas skaitliski lielākas atbildes reakcijas nekā MTX monoterapijas grupā. Šajā pētījumā kā iepriekš

noteiktus izpētes mērķa kritērijus analizēja arī ACR/EULAR remisiju (*Boolean* un *Index*), un izteiktākas atbildes reakcijas novēroja tocilizumaba grupās. Pētījuma VII rezultāti redzami 7. tabulā.

7. tabula. Pētījuma VII (WAI9926) efektivitāti raksturojošie rezultāti MTX iepriekš nelietojušiem pacientiem ar agrīnu RA

	TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
Primārais mērķa kritērijs				
DAS28 remisija				
24. nedēļa n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Galvenie sekundārie mērķa kritēriji				
DAS 28 remisija				
52. nedēļa ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. nedēļa 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)
52. nedēļa 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 (standartizētā vidējā izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu)				
52. nedēļa	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Rentgenogrāfiskie mērķa kritēriji (vidējā izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu)				
52. nedēļa mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
Erozijas vērtējums	0,05**	0,15	0,25	0,63
LSS	0,03	0,11	0,17	0,51
Rentgenogrāfiska neprogresēšana n (%) (mTSS izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu, ja mTSS ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Izpētes mērķa kritēriji				
24. nedēļa: ACR/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. nedēļa: ACR/EULAR <i>Boolean</i> remisija, n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR <i>Index</i> remisija, n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modificēts kopējais Sharp vērtējums.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

Visi efektivitātes salīdzinājumi ar placebo + MTX. ***p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

‡p vērtība < 0,05, salīdzinot ar placebo + MTX, taču mērķa kritērijs bija izpētes (nebija iekļauts statistiskās analīzes hierarhijā, tādēļ nebija iespējams kontrolēt tā dažādību).

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy; COVID-19 terapijas randomizēts novērtējums) sadarbības grupas pētījums hospitalizētiem pieaugušajiem ar COVID-19 diagnozi

RECOVERY bija liels, randomizēts, kontrolēts, atklāts, daudzcentru platformas pētījums Apvienotajā Karalistē par iespējamo terapiju efektivitāti un drošumu hospitalizētiem pieaugušiem pacientiem ar smagu COVID-19. Visi dalībāi pētījumā piemērotie pacienti saņēma parasto aprūpi, un tika veikta šo pacientu sākotnējā (galvenā) randomizētā iedalīšana grupās. Dalībāi klīniskajā pētījumā bija piemēroti pacienti, kuriem bija klīniski varbūtēja vai laboratoriski apstiprināta SARS-CoV-2 infekcija un nebija medicīnisku kontraindikāciju nevienas pētītās terapijas lietošanai. Otrajai randomizētajai iedalīšanai grupās intravenozai terapijai ar tocilizumabu vai tikai parastajai aprūpei bija piemēroti pacienti ar klīniskiem pierādījumiem par progresējošu COVID-19 (kas bija definēts kā skābekļa piesātinājums asinīs <92 % telpas gaisā vai skābekļa terapijas laikā un CRO \geq 75 mg/l).

Efektivitātes analīze tika veikta par ārstēt paredzēto (*intent-to-treat, ITT*) pacientu populāciju, kuru veidoja pavisam 4116 pacienti - 2022 pacienti tika randomizēti tocilizumaba + parastās aprūpes grupā, bet 2094 pacienti – parastās aprūpes grupā. Demogrāfiskie un slimības raksturlielumi terapijas sākumā *ITT* populācijā starp pētījuma grupām bija labi līdzsvaroti. Dalībnieku vidējais vecums bija 63,6 gadi (standartnovirze [SN] 13,6 gadi). Vairums pacientu bija vīrieši (67%) un baltādainie (76%). CRO līmeņa mediāna (diapazons) bija 143 mg/l (75-982).

Terapijas sākumā 0,2% (n=9) pacientu nesaņēma papildu skābekli, 45% pacientu saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju, 41% pacientu bija nepieciešama neinvazīva plaušu ventilācija vai augstas plūsmas skābekļa terapija, bet 14% pacientu – invazīva mehāniskā plaušu ventilācija; 82% pacientu saņēma terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem (definēts kā pacienti, kuriem uzsāka terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem vai nu pirms randomizācijas, vai tās laikā). Biežākās blakusslimības bija cukura diabēts (28,4%), sirds slimība (22,6%) un hroniska plaušu slimība (23,3%).

Primārais iznākums bija laiks līdz nāves iestāšanās brīdim 28 dienu periodā. Riska attiecība tocilizumaba un parastās aprūpes grupā salīdzinājumā ar tikai parastās aprūpes grupu bija 0,85 (95% TI: no 0,76 līdz 0,94), un šis rezultāts bija statistiski nozīmīgs ($p=0,0028$). Aplēstā nāves iestāšanās varbūtība laikā līdz 28. dienai tocilizumaba un parastās aprūpes grupā bija attiecīgi 30,7% un 34,9%. Aplēstā risku starpība bija -4,1% (95% TI: no -7,0% līdz -1,3%), un šis rezultāts bija atbilstošs primārajai analīzei. Iepriekš definētajā to pacientu apakšgrupā, kuri terapijas sākumā saņēma sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus, riska attiecība bija 0,79 (95% TI: no 0,70 līdz 0,89), bet iepriekš definētajā to pacientu apakšgrupā, kuri ārstēšanas sākumā terapiju ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem nesaņēma, tā bija 1,16 (95% TI: no 0,91 līdz 1,48).

Laika mediāna līdz izrakstīšanai no slimnīcas tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 19 dienas, bet tikai parastās aprūpes grupā >28 dienas (riska attiecība [95% TI] = 1,22 [no 1,12 līdz 1,33]).

Starp pacientiem, kuriem ārstēšanas sākumā mehāniskā plaušu ventilācija nebija nepieciešama, tādu pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 28. dienai radās mehāniskās ventilācijas nepieciešamība vai iestājās nāve, tocilizumaba + parastās aprūpes grupā bija 35% (619/1754), bet tikai parastās aprūpes grupā – 42% (754/1800) (riska attiecība [95% TI] = 0,84 [no 0,77 līdz 0,92], $p<0,0001$).

Pediātriskā populācija

Pacienti ar sJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot aktīvu sJIA, tika vērtēta 12 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, divu paralēlu grupu pētījumā. Pētījumā iekļautiem pacientiem bija aktīva slimība, un kopējais slimības ilgums vismaz 6 mēneši, bet nebija bijis akūts paasinājums, kura dēļ jālieto par 0,5 mg/kg prednizona devām līdzvērtīgas lielākas kortikosteroīdu devas. Makrofāgu aktivācijas sindroma ārstēšanas efektivitāte nav pētīta.

Pacienti (ārstēti ar vai bez MTX) tika randomizēti (tocilizumabs : placebo = 2:1) vienā no divām terapijas grupām. 75 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma tocilizumaba infūzijas (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg saņēma 8 mg/kg, bet pacienti ar ķermeņa < 30 kg saņēma 12 mg/kg), savukārt 37 pacienti ik pēc divām nedēļām saņēma placebo infūzijas. Pacientiem, kuri sasniedza JIA ACR 70 atbildes reakciju, sākot ar sesto nedēļu bija atļauts pakāpeniski samazināt kortikosteroīdu devas. Pēc 12 nedēļām vai tad, kad slimības saasināšanās dēļ ārstēšana tika pārtraukta, pacienti ar ķermeņa masai atbilstošām devām tika ārstēti nemaskētajā fāzē.

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem pēc 12 nedēļām par vismaz 30% uzlabojās galvenie JIA ACR rādītāji (tika novērota JIA ACR 30 atbildes reakcija) un nebija drudža (iepriekšējo septiņu dienu laikā nebija fiksēta ķermeņa temperatūra $\geq 37,5$ °C). Šo rezultātu sasniedza 85% (64 no 75) ar tocilizumabu ārstēto pacientu un 24,3% (9 no 37) pacientu, kuri saņēma placebo. Šī īpatsvara atšķirības bija ļoti nozīmīgas ($p < 0,0001$).

Pacientu īpatsvars, kas sasniedza attiecīgi JIA ACR 30, 50, 70 un 90 atbildes reakcijas, parādītas 8. tabulā.

8. tabula. JIA ACR atbildes reakcijas rādītāji 12. nedēļā (% pacientu)

Atbildes reakcijas rādītājs	Tocilizumabs n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumabs, salīdzinot ar placebo

Sistēmiskā iedarbība

85% ar tocilizumabu ārstēto pacientu, kuriem pirms ārstēšanas sākuma bija sJIA izraisīts drudzis, pēc 12 nedēļām drudža nebija (iepriekšējo 14 dienu laikā nebija fiksēta ķermeņa temperatūra $\geq 37,5$ °C), bet placebo grupā bija tikai 21% šādu pacientu ($p < 0,0001$).

Ārstējot ar tocilizumabu, pēc 12 nedēļām vidējās koriģētās pēc VAS noteiktās sāpju intensitātes izmaiņas bija novērtējuma punktu samazināšanās par 41 punktu 0–100 punktu skalā, salīdzinot ar samazināšanos par 1 punktu pacientiem, kuri saņēma placebo ($p < 0,0001$).

Pakāpeniska kortikosteroīdu devu samazināšana

Pacientiem, kas sasniedza JIA ACR70 atbildes reakciju, varēja samazināt kortikosteroīdu devu. Līdz 12. nedēļai 17 (24%) ar tocilizumabu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar vienu (3%) pacientu, kurš saņēma placebo, varēja savu kortikosteroīda devu samazināt par vismaz 20%, neizraisot vēlāku JIA ACR 30 uzliesmojumu vai sistēmiskus simptomus ($p = 0,028$). Kortikosteroīdu devu samazināšanu turpināja, un pēc 44 nedēļām perorālos kortikosteroīdus nelietoja 44 pacienti, tomēr JIA ACR atbildes reakcija saglabājās.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pēc 12 nedēļām ar tocilizumabu ārstēto pacientu īpatsvars, kuriem pēc Bērnu veselības novērtēšanas anketas – invaliditātes indeksa jeb *Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index* tika novērota minimāla klīniski nozīmīga stāvokļa uzlabošanās (definēta kā individuālā kopējā novērtējuma punktu skaita uzlabošanās par $\geq 0,13$), bija ievērojami lielāka nekā starp pacientiem, kuri saņēma placebo, 77% , salīdzinot ar 19% ($p < 0,0001$).

Laboratoriskie rādītāji

50 no 75 (67%) ar tocilizumabu ārstētajiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma hemoglobīna līmenis bija zem normas zemākās robežas jeb NZR. 40 (80%) no šiem pacientiem pēc 12 nedēļām hemoglobīna līmenis paaugstinājās un atjaunojās normas robežās, salīdzinot ar 2 pacientiem no 29

(7%), kuri saņēma placebo un kuriem pirms ārstēšanas bija pazemināts hemoglobīna līmenis <NZR ($p < 0,0001$).

Pacienti ar pJIA

Klīniskā efektivitāte

Tocilizumaba efektivitāte, ārstējot bērnus ar aktīvu pJIA, tika vērtēta trīsdaļīgā WA19977 pētījumā, kas ietvēra arī atklātas lietošanas pagarinājumu. Pirmo daļu veidoja 16 nedēļu aktīvas ārstēšanas ar tocilizumabu ievadperiods ($n=188$), pēc tam bija 2. daļa – 24 nedēļu randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts lietošanas pārtraukšanas periods ($n=163$) – un tad 3. daļa – 64 nedēļu atklāts periods. Pirmajā daļā piemērotie pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg i.v. saņēma tocilizumabu 8 mg/kg ik pēc 4 nedēļām – 4 devas. Pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg tika randomizēti attiecībā 1 : 1, lai saņemtu vai nu tocilizumabu pa 8 mg/kg, vai pa 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām – kopā 4 devas. Pacienti, kuri pabeidza pētījuma pirmo daļu un sasniedza vismaz JIA ACR30 atbildes reakciju 16. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli, bija piemēroti, lai turpinātu pētījuma maskēto lietošanas pārtraukšanas periodu (2. daļu). Otrajā daļā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu tocilizumabu (tādā pašā devā, kā saņēma 1. daļā) vai placebo attiecībā 1 : 1, stratificēti pēc vienlaicīgas MTX lietošanas un vienlaicīgas kortikosteroīdu lietošanas. Katrs pacients turpināja pētījuma 2. daļu līdz 40. nedēļai vai līdz brīdim, kad pacients atbilda JIA ACR30 uzliesmojuma kritērijiem (attiecībā pret 16. nedēļu) un kvalificējās pārejai uz tocilizumaba terapiju (tādā pašā devā, kā saņēma 1. daļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem 40. nedēļā bija JIA ACR30 uzliesmojums attiecībā pret 16. nedēļu. 48% (48,1%, 39/81) pacientu, kas tika ārstēti ar placebo, bija uzliesmojums, salīdzinot ar 25,6% (21/82) pacientu, kuri tika ārstēti ar tocilizumabu. Šī īpatsvara atšķirības bija statistiski ticamas ($p=0,0024$).

Pirmās daļas beigās JIA ACR 30/50/70/90 atbildes reakcija bija attiecīgi 89,4%, 83,0%, 62,2% un 26,1%.

Lietošanas pārtraukšanas fāzē (2. daļa) procentuālais pacientu skaits, kuri sasniedza JIA ACR 30, 50, un 70 atbildes reakciju 40. nedēļā, salīdzinājumā ar sākumstāvokli, ir redzams 9. tabulā. Šajā statistiskā analizē pacienti, kuriem 2. daļas laikā bija uzliesmojums (un kas pārgāja uz TCZ lietošanu) vai kas pārtrauca terapiju, tika klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas. JIA ACR atbildes reakcijas papildu analīzes, ņemot vērā 40. nedēļā konstatētos datus, neatkarīgi no uzliesmojuma esamības liecināja, ka 40. nedēļā 95,1 % pacientu, kuri nepārtraukti bija saņēmuši TCZ terapiju, bija sasnieguši JIA ACR30 vai augstākas pakāpes atbildes reakciju.

9. tabula. JIA ACR atbildes reakcijas rādītājs 40. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli (% pacientu)

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

* $p < 0,01$, tocilizumabs, salīdzinot ar placebo.

Pacientiem, kuri saņēma tocilizumabu, aktīvas slimības skarto locītavu skaits bija nozīmīgi mazāks nekā placebo grupā (korigētā vidējā rādītāja izmaiņas -14,3, salīdzinot ar -11,4, $p=0,0435$). Ārsta vispārējais slimības aktivitātes vērtējums pēc 0 – 100 mm skalas liecināja par lielāku slimības aktivitātes samazināšanos tocilizumaba lietotājiem, salīdzinot ar placebo lietotājiem (korigētā vidējā rādītāja izmaiņas -45,2 mm, salīdzinot ar -35,3 mm, $p=0,0031$).

Korigētā vidējā rādītāja izmaiņas sāpju VAS pēc 40 nedēļu ārstēšanas ar tocilizumabu bija 32,4 mm 0-100 mm skalā, salīdzinot ar 22,3 mm samazināšanos placebo lietojušiem pacientiem (liela statistiskā ticamība; $p=0,0076$).

Kā parādīts turpmāk 10. tabulā, ACR atbildes reakcijas rādītājs bija skaitliski mazāks pacientiem, kas bija iepriekš ārstēti ar bioloģiskajām zālēm.

10. tabula. Pacientu, kuriem bija JIA ACR30 uzliesmojums, skaits un īpatsvars, un pacientu ar JIA ACR30/50/70/90 atbildes reakciju 40. nedēļā īpatsvars atkarībā no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas (ārstēt paredzēto pacientu populācija – Pētījuma 2. daļa)

Lietotas bioloģiskās zāles	Placebo		Visi TCZ	
	Jā (N = 23)	Nē (N = 58)	Jā (N = 27)	Nē (N = 55)
JIA ACR30 uzliesmojums	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 atbildes reakcija	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 atbildes reakcija	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 atbildes reakcija	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 atbildes reakcija	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacientiem, kas pēc randomizācijas lietoja tocilizumabu, bija mazāks ACR30 uzliesmojumu skaits un lielāks vispārējais ACR atbildes reakcijas gadījumu skaits nekā pacientiem, kas saņēma placebo, neatkarīgi no iepriekšējās bioloģisko zāļu lietošanas.

CRS

RoActemra efektivitāte CRS ārstēšanā tika vērtēta retrospektīvā analīzē, kurā izmantoja datus no klīniskajiem pētījumiem par CAR T limfocītu terapiju (tisagenlekleicelu un aksikabtagēna ciloleicelu) hematoloģisku ļaundabīgo slimību ārstēšanā. Novērtējamie pacienti bija saņēmuši tocilizumabu devā 8 mg/kg (12 mg/kg pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 30 kg) kopā ar papildus lietotiem kortikosteroīdiem lielā devā vai bez tiem, lai ārstētu smagu vai dzīvībai bīstamu CRS; analīzē bija iekļauta tikai pirmā CRS epizode. Efektivitātes vērtēšanas populācija tisagenlekleicela kohortā ietvēra 28 vīriešus un 23 sievietes (kopumā 51 pacientu) ar vecuma mediānu 17 gadi (diapazons no 3 līdz 68 gadiem). Laika mediāna no CRS sākuma līdz pirmajai tocilizumaba devai bija 3 dienas (diapazons 0–18 dienas). CRS izzušanu definēja kā drudža neesamību un vazopresoru nelietošanu vismaz 24 stundas. Uzskatīja, ka pacientiem ir atbildes reakcija, ja CRS izzuda 14 dienu laikā pēc tocilizumaba pirmās devas lietošanas, ja nebija nepieciešams vairāk par 2 RoActemra devām un ja ārstēšanai neizmantoja nekādas citas zāles, izņemot RoActemra un kortikosteroīdus. Atbildes reakcija bija konstatējama trīsdesmit deviņiem pacientiem (76,5%; 95% TI: 62,5%–87,2%). Neatkarīgā 15 pacientu kohortā (vecuma diapazons 9–75 gadi) ar aksikabtagēna ciloleicela inducētu CRS atbildes reakcija bija konstatējama 53% pacientu.

Eiropas Zāļu Aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt RoActemra pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās citokīnu atbrīvošanas sindroma (cytokine release syndrome, CRS), ko inducējuši himēriska antigēna receptora (chimeric antigen receptor, CAR) T limfocīti, ārstēšanā.

COVID-19

Eiropas Zāļu Aģentūra atliek pienākumu iesniegt RoActemra pētījumu rezultātus par COVID-19 ārstēšanu vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Intravenoza lietošana

Pacienti ar RA

Tocilizumaba farmakokinētika tika noteikta, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA slimnieki, kas ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg tocilizumaba infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu tocilizumabu vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg tocilizumaba ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais \pm SN): tocilizumaba laukums zem līknes (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, vidējā minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$ (līdzsvara apstākļos), un AUC un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka C_{\min} (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klīrensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. C_{\max} , AUC un C_{\min} līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. Tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās tocilizumaba AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības līkne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra tocilizumaba koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar tocilizumaba devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt tocilizumaba devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar COVID-19

Tocilizumaba farmakokinētika tika raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kas tika veikta, izmantojot datu bāzi par 380 pieaugušiem COVID-19 pacientiem no pētījuma WA42380 (COVACTA) un pētījuma CA42481 (MARIPOSA), kuri bija saņēmuši vienu tocilizumaba infūziju 8 mg/kg devā vai divas infūzijas ar vismaz 8 stundu starplaiku. Tocilizumaba 8 mg/kg devai tika aprēķināti šādi rādītāji (prognozētā vidējā vērtība \pm SN): zemlīknes laukums 28 dienu laikā (AUC₀₋₂₈) = $18\,312 (5184)$ h $\cdot\mu\text{g/ml}$, koncentrācija 28. dienā (C_{d28}) = $0,934 (1,93)$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $154 (34,9)$ $\mu\text{g/ml}$. Tika aprēķināts arī AUC₀₋₂₈, C_{d28} un C_{\max} pēc divām tocilizumaba 8 mg/kg devām ar 8 stundu starplaiku (prognozētā vidējā vērtība \pm SN) - vērtības bija attiecīgi $42\,240 (11\,520)$ h $\cdot\mu\text{g/ml}$, $8,94 (8,5)$ $\mu\text{g/ml}$ un $296 (64,7)$ $\mu\text{g/ml}$.

Izkliede

RA slimniekiem centrālais izkļiedes tilpums bija 3,72 l, perifēriskais izkļiedes tilpums bija 3,35 l, un kopējais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07 l.

Pieaugušiem pacientiem ar COVID-19 centrālais izkļiedes tilpums bija 4,52 l un perifēriskais izkļiedes tilpums bija 4,23 l, tādēļ kopējais izkļiedes tilpums bija 8,75 l.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumabam ir raksturīga divējāda eliminācija no asinsrites – saskaņā ar vienu mehānismu klīrenss ir lineārs, bet saskaņā ar otru – atkarīgs no koncentrācijas un nelineārs. Pacientiem ar RA lineārais klīrenss bija 9,5 ml/h. Pieaugušiem COVID-19 pacientiem lineārais klīrenss tiem pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda kārtas skalas 3. kategorijai (KS 3. kategorija – pacienti, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija), bija 17,6 ml/h, pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 4. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešams augstas plūsmas skābekļa terapija vai neinvazīvā ventilācija) tas bija 22,5 ml/h, pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 5. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešama plaušu mehāniskā ventilācija), tas bija 29 ml/h, bet pacientiem, kuru klīniskais stāvoklis sākotnēji atbilda KS 6. kategorijai (pacienti, kuriem nepieciešama ekstrakorporeālā membrānas oksigenizācija (ECMO) vai plaušu mehāniska ventilācija un papildu terapija orgānu darbības atbalstam), tas bija 35,4 ml/h. No

koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir liela nozīme mazas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas tocilizumaba koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

Pacientiem ar RA tocilizumaba eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Tocilizumaba koncentrācija COVID-19 pacientu serumā par kvantitatīvās noteikšanas sliekšni mazāku vērtību sasniedza vidēji 35. dienā pēc vienas tocilizumaba i.v. infūzijas 8 mg/kg devā.

Linearitāte

Tocilizumaba farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu laukuma zem līknes (AUC) un C_{min} palielināšanos. C_{max} palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un C_{min} 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas < 80 ml/min un ≥ 50 ml/min) neietekmēja tocilizumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz tocilizumaba farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīzē par RA un COVID-19 pacientiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē tocilizumaba farmakokinētiku.

COVID-19 pacientu populācijas FK analīzē apliecināja, ka ķermeņa masa un slimības smaguma pakāpe ir kovariāti, kuriem ir būtiska ietekme uz tocilizumaba lineāro klīrensu.

Pacienti ar sJIA

Tocilizumaba farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot datubāzi par 140 pacientiem ar sJIA, kuri tika ārstēti ar 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu < 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 10 dienām vai ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

11. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc i.v. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

RoActemra FK rādītājs	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W zem 30 kg
$C_{maks.}$ (μ g/ml)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
$C_{zemākā}$ (μ g/ml)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
$C_{vid.}$ (μ g/ml)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
Akumulācija, $C_{maks.}$	1,42	1,37
Akumulācija, $C_{zemākā}$	3,20	3,41
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 nedēļas i.v. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas gan ar 12 mg/kg ($\text{KM} < 30$ kg), gan 8 mg/kg Q2W ($\text{KM} \geq 30$ kg) shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 8. nedēļai.

Pacientiem ar sJIA centrālais izkliedes tilpums bija 1,87 l, perifērais izkliedes tilpums bija 2,14 l, kas rada līdzsvara stāvokļa izkliedes tilpumu 4,01 l. Lineārais klīrenss, kas vērtēts par populācijas farmakokinētiskās analīzes raksturlielumu, bija 5,7 ml/h.

Abās šajās pēc ķermeņa masas definētajās sJIA slimnieku grupās pēc 12 nedēļām tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg lietojot pa 8 mg/kg vai pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg lietojot pa 12 mg/kg).

Pacienti ar pJIA

Tocilizumaba farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar pJIA tika raksturotas populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

12. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc i.v. ievadīšanas pacientiem ar pJIA

RoActemra FK rādītāji	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W zem 30 kg
$C_{maks.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	<u>183 \pm 42,3</u>	<u>168 \pm 24,8</u>
$C_{zemākā}$ ($\mu\text{g/ml}$)	<u>6,55 \pm 7,93</u>	<u>1,47 \pm 2,44</u>
$C_{vid.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	<u>42,2 \pm 13,4</u>	<u>31,6 \pm 7,84</u>
Akumulācija, $C_{maks.}$	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
Akumulācija, $C_{zemākā}$	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ^*}	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

* τ = 4 nedēļas i.v. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg ($\text{KM} < 30$ kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg ($\text{KM} \geq 30$ kg).

Abās šajās pēc ķermeņa masas definētajās pJIA slimnieku grupās tocilizumaba eliminācijas pusperiods ir līdz 16 dienām (pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 30 kg, lietojot pa 8 mg/kg, vai pacientiem ar ķermeņa masu <30 kg, lietojot pa 10 mg/kg).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēna potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmei uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku tocilizumaba terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot tocilizumabu. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veikspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, netika konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas

iedarbības gadījumā (> 100 x lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar tocilizumabu nevar izslēgt.

Murīna analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka netika novērota ietekme uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80
Nātrija hidrogēnfosfāta dodekahidrāts
Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni: 36 mēneši.

Atšķaidītas zāles: pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām pagatavotais šķīdums infūzijām ir fizikāli un ķīmiski stabils. To var uzglabāt 24 stundas 30°C temperatūrā un līdz 2 nedēļām ledusskapī 2°C – 8°C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek lietots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt flakonus ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu(s) ārējā kartona kārbā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

RoActemra ir pieejams flakonos (I hidrolītiskās klases stikla) ar aizbāzni (butilgumijas). Flakoni pa 4 ml, 10 ml vai 20 ml koncentrāta. Iepakojumā pa 1 un 4 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt drīkst tikai dzidrus vai opalescējošus, bezkrāsainus vai iedzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu RoActemra.

Pacienti ar RA, CRS, kuru ķermeņa masa ir > 30 kg, un pacienti ar COVID-19

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūziju maisa jāņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar RoActemra koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (0,4 ml/kg) ir jāņem no flakona un jāievada 100 ml tilpuma infūziju maisā ar apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Tam (100 ml) ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Lietošana pediatriskajā populācijā

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir >30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada 100 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

RoActemra ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĒDĒJĀS PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 16. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pilnšļircē ir 162 mg tocilizumaba (*tocilizumab*) / 0,9 ml šķīduma.

Tocilizumabs ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielas, kas darbojas pret šķīstošiem un membrānai piesaistītiem interleikīna-6 receptoriem.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšļircē.

Bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka RoActemra, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

RoActemra indicēts aktīva sistēmiska juvenila idiopātiskā artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 1 gada vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem) un sistēmiskiem kortikosteroīdiem. RoActemra var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts juvenila idiopātiska poliartrīta (pJIA; negatīva vai pozitīva reimatoīdā faktora atrade un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 2 gadu vecuma, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz iepriekš veiktu terapiju ar MTX.

RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

RoActemra indicēts milzšūnu arterīta (GCA - *Giant Cell Arteritis*) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba s.c. zāļu formu ievada, izmantojot vienreizējās lietošanas pilnšļirci ar adatas aizsargmehānismu. Terapija jāsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā. Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/ aizbildnis patstāvīgi RoActemra var injicēt tikai tādā gadījumā, ja ārsts uzskata, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injekcijas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no i.v. tocilizumaba terapijas uz šo zāļu s.c. ievadīšanu, pirmā s.c. deva jāievada nākamās plānotās i.v. devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar RoActemra, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Speciālistam ir jāpārbauda pacienta vai vecāka/ aizbildņa piemērotība subkutānai šo zāļu lietošanai mājās, un pacientiem vai vecākiem/ aizbildņiem jānorāda, ka pirms nākamās devas ievadīšanas jāinformē veselības aprūpes speciālists, ja parādās alerģiskas reakcijas simptomi. Ja pacientiem rodas nopietnu alerģisku reakciju simptomi, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot to subkutāni vienu reizi nedēļā.

Pieejamā informācija par RoActemra intravenozi ievadāmās zāļu formas aizstāšanu ar RoActemra subkutāni lietojamo fiksētās devas zāļu formu ir ierobežota. Jāievēro vienu nedēļu ilgs devu ievadīšanas starplaiks.

Pacientiem, kuriem intravenozi ievadāmā zāļu forma tiek aizstāta ar subkutāni lietojamo zāļu formu, pirmā deva zem ādas jāievada nākamās plānotās intravenozās devas vietā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

GCA

Ieteicamā deva ir reizi nedēļā subkutāni ievadīti 162 mg kombinācijā ar glikokortikoīdu kursu, pakāpeniski samazinot glikokortikoīdu devu. Pēc glikokortikoīdu terapijas beigām, RoActemra var lietot vienu pašu.

RoActemra monoterapiju nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka GCA ir hroniska slimība, ārstēšana ilgāk par 52 nedēļām jāveic vadoties pēc slimības aktivitātes, ārsta novērtējuma un pacienta lēmuma.

RA un GCA

Devas pielāgošanu laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	<p>Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva.</p> <p>Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, RoActemra devas lietošanas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.</p> <p>Terapiju atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (kas klīniski piemērotāks).</p>
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR	<p>RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes.</p> <p>Ja NAR nepārtraukti ir pārsniegta vairāk nekā 3 reizes (kas apstiprināts atkārtotās analizēs, skatīt 4.4. apakšpunktu), RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.</p>
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS = 0,5 - 1	<p>RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.</p> <p>Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, RoActemra lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).</p>
ANS < 0,5	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 - 100	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, RoActemra lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt reizi nedēļā lietojamo RoActemra subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā iepļānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt katru otro nedēļu lietojamo RoActemra subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotas devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva – nākamajā iepļānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem RoActemra lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

RoActemra nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediātriskā populācija

RoActemra subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devu drīkst mainīt, tikai pamatojoties uz konsekventām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā. RoActemra var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar MTX.

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 1 gada vecuma ir 162 mg subkutāni vienreiz nedēļā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg. Pacientiem ķermeņa masai RoActemra lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Ieteicamā deva pacientiem no 2 gadu vecuma ir subkutāni ievadīti 162 mg reizi 2 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai subkutāni ievadīti 162 mg reizi 3 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Devas pielāgošana laboratorisko vērtību noviržu dēļ (sJIA un pJIA)

Ja tas ir atbilstoši, līdz klīniskā stāvokļa novērtēšanas pabeigšanai jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai arī jāizbeidz šādu zāļu lietošana, un jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tā kā sJIA vai pJIA gadījumā laboratoriskos rādītājus var ietekmēt daudzas blakusslimības, lēmumam par tocilizumaba terapijas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Ja rādītāji ir pastāvīgi palielināti, iekļaujoties šajās robežās, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizējas.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz attiecīgās vērtības < 3 reizes pārsniedz NAR, un pēc tam jārikojas saskaņā ar iepriekš dotajiem ieteikumiem gadījumā, ja vērtības >1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko vērtību noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10⁹/l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS 0,5 - 1	RoActemra lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, RoActemra lietošana jāatsāk.
ANS < 0,5	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10³/μl)	Rīcība
50 - 100	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. RoActemra lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits ir > 100 x 10 ³ /μl, RoActemra lietošana jāatsāk.
< 50	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

Tocilizumaba lietošanas biežuma samazināšana laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA nav pētīta.

RoActemra subkutāni lietojamās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar citām slimībām, izņemot sJIA vai pJIA, nav pierādīts.

Pieejamie dati par i.v. lietojamu zāļu formu liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Izlaista deva

Ja pacients ar sJIA nesaņem iknedēļas subkutāno RoActemra injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nākamajā plānotās lietošanas dienā. Ja pacients ar sJIA nesaņem ik pēc 2 nedēļām lietojamo subkutāno RoActemra injekciju 7 dienu laikā pēc plānotās zāļu devas lietošanas dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nekavējoties, bet nākamo devu - nākamajā plānotās lietošanas dienā.

Ja pacients ar pJIA aizmirsis subkutāni injicēt RoActemra un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam jāsaņem izlaistā deva, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients aizmirsis subkutāni injicēt RoActemra un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt RoActemra, jāsaņem ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas veids

RoActemra ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas metodi pacienti var paši sev ievadīt RoActemra, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti. Ar subkutānu injekciju jāievada viss pilnšļirces saturs (0,9 ml). Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders, augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par RoActemra pilnšļirces lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

RoActemra subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadišanai.

RoActemra subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta lietošanai bērniem ar sJIA, ar ķermeņa masu zem 10 kg.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī RoActemra, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar RoActemra nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot RoActemra lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, RoActemra, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā tocilizumaba ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem (arī mazākiem bērniem ar sJIA vai pJIA, kuri varētu būt mazāk spējīgi darīt zināmus savus simptomus) un pacientu ar sJIA vai pJIA vecākiem vai aizbildņiem) jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko zāļu lietošanas gadījumos, pirms RoActemra terapijas sākuma visi pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms RoActemra terapijas sākuma pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonegatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti un sJIA vai pJIA slimnieku vecāki/aizbildņi jāinformē, ka gadījumā, ja RoActemra lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no RoActemra klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

Retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra (skatīt 4.8. apakšpunktu). RoActemra ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar RoActemra ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās RoActemra lietošanas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, RoActemra lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un tocilizumaba lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar RoActemra, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar RoActemra, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar RoActemra. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver nepieciešamība veikt citas aknu darbības pārbaudes, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojo RoActemra novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot RoActemra lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR, RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar tocilizumabu 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar RoActemra nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA vai GCA neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA vai pJIA neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits jānosaka otrajā zāļu ievadīšanas reizē, un pēc tam saskaņā ar labu klīnisko praksi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem.

Visiem pacientiem lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot RoActemra, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējoši līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar RoActemra, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar RoActemra un MTX konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, it īpaši pediatrikiem vai gados vecākiem pacientiem, pirms ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un RoActemra lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo preparātu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērš riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagonistiem

Pieredzes par RoActemra lietošanu kopā ar TNF antagonistiem vai citiem RA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. RoActemra nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

GCA

RoActemra monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav pierādīta. Glikokortikoidi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

sJIA

Makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS) ir nopietns dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties pacientiem ar sJIA. Klīniskajos pētījumos RoActemra nav pētīts pacientiem aktīvas MAS epizodes laikā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg RoActemra devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz RoActemra klīrensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacientiem ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz RoActemra kopējo iedarbību.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, RoActemra, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. RoActemra normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas tocilizumaba devas lietošanas simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veseliem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar tocilizumabu, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikosteroīdiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropuklonu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), tocilizumaba ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par RoActemra lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tocilizumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. RoActemra ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt RoActemra lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un RoActemra lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par RoActemra terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RoActemra nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4510 pacientiem, kuri saņēmuši RoActemra klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās RA pētījumos ar pieaugušajiem (n=4009), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos (n=149), pJIA pētījumos (n=240) un sJIA pētījumos (n=112). RoActemra drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgi un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas ZBP, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai lietojot RoActemra pēcreģistrācijas laikā, pamatojoties uz zāļu blakusparādību spontāno ziņojumu gadījumiem, gadījumiem publicētā literatūrā un neintervences pētījumu programmās, un tās ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma klasifikācija katrai ZBP tiek noteikta, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem ZBP uzskaitījums

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonija, herpes vīrusa infekcija mutes dobumā, jostas roze (<i>Herpes zoster</i>)	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neutropēnija, hipofibrinogēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1, 2, 3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte Ļoti reti: aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Sūvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Perifēra tūska, paaugstinātas jutības reakcija		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Subkutāna lietošana

RA

Subkutāni lietota RoActemra drošums pacientiem ar RA pētīts dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā SC-I. SC-I bija līdzvērtīguma pētījums, kurā salīdzināja RoActemra 162 mg drošumu un efektivitāti, lietojot vienu reizi nedēļā, ar 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1262 pacientiem ar RA. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskiem DMARD. Subkutāni lietotam RoActemra novērotais drošums un imūngenitāte bija atbilstoša zināmajam intravenozi lietotā RoActemra drošuma profilam, un nenovēroja jaunas vai negaidītas nevēlamas zāļu blakusparādības (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgā kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1% (64/631) un 2,4% (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna RoActemra un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā eritēma, nieze, sāpes un hematoma) bija vieglas vai vidēji smagas. Vairums reakciju izzuda arī bez jebkādas terapijas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Imūngenitāte

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgajā kontrolētajā periodā anti-RoActemra antivielas noteica kopumā 625 pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra 162 mg nedēļā. Pozitīva atrade anti-RoActemra antivielu noteikšanas testā bija pieciem pacientiem (0,8%); visiem šiem pacientiem radās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas. Vienam pacientam bija pozitīvs IgE izotipa testa rezultāts (0,2%).

SC-II pētījuma 6 mēnešus ilgajā kontrolētajā periodā anti-RoActemra antivielas noteica kopumā 434 pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra 162 mg katru otro nedēļu. Pozitīva atrade anti-RoActemra antivielu noteikšanas testā bija septiņiem pacientiem (1,6%); sešiem no šiem pacientiem (1,4%) radās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas. Četriem pacientiem bija pozitīvs IgE izotipa testa rezultāts (0,9%).

Antivielu veidošanās saistība ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām nav novērota.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilo leukocītu skaits

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ radās 2,9% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ nebija skaidri saistīta ar nopietnu infekciju rašanos.

Trombocīti

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā trombocītu skaita samazināšanos līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ nenovēroja nevienam pacientam, kuram zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 6,5% un 1,4% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Lipīdu rādītāji

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā stabilu kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanos $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) novēroja 19% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā, savukārt 9% pacientu bija stabila ZBL līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

sJIA (s.c.)

Subkutāni lietota RoActemra drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības" iepriekš).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri saņēma RoActemra s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri saņēma RoActemra i.v.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

s.c. terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2% (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, lietojot RoActemra s.c. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visi ziņotie gadījumi bija nebūtiski, un to dēļ pacientiem nebija jāpārtrauc vai jāizbeidz šo zāļu lietošana.

Imūngenitāte

Subkutānas terapijas pētījumā (WA28118) 46 no 51 pacienta (90,2%), kuram pētījuma sākumā pārbaudīja antivielas pret tocilizumabu, bija vismaz viens skrīninga testa rezultāts pēc pētījuma sākuma. Nevienam pacientam neizveidojās pozitīvs antivielu pret tocilizumabu statuss pēc pētījuma sākuma.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) 23,5% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. 2% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., trombocītu skaits samazinājās zem $100 \times 10^3/\mu l$. Attiecīgi 9,8% un 4,0% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) attiecīgi 23,4% un 35,4% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$, un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

pJIA (s.c.)

Subkutāni lietota RoActemra drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā RoActemra iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem ar i.v. ievadītu un 50,4 pacientgadiem ar s.c. ievadītu tocilizumabu. Kopumā drošuma profils pacientiem ar pJIA bija atbilstošs zināmajam RoActemra drošuma profilam, izņemot RIV (skatīt 1. tabulu). Salīdzinot ar pieaugušajiem, kuriem bija RA, pacientiem ar pJIA RIV pēc s.c. RoActemra injekcijām radās biežāk.

Infekcijas

Subkutāna RoActemra pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma RoActemra s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma RoActemra i.v.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, lietojot RoActemra s.c. Šīs RIV radās 44% pacientu, kuru ķermeņa masa bija $\geq 30 \text{ kg}$, salīdzinot ar 14,8% pacientu, kuru ķermeņa masa bija zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze injekcijas vietā. Visas ziņotās RIV bija nebūtiski 1. pakāpes notikumi, un neviena no RIV nebija par iemeslu, lai pacients beigtu vai pārtrauktu šo zāļu lietošanu.

Imūngenitāte

Subkutānas terapijas pētījumā 5,8% pacientu [3/52] izveidojās pozitīvs neitralizējošu antivielu pret tocilizumabu statuss bez būtiskām vai klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām. Viens no šiem 3 pacientiem vēlāk pārtrauca daļību pētījumā. Korelāciju starp antivielu izveidošanos un klīnisku atbildes reakciju vai nevēlamajām blakusparādībām nenovēroja.

Laboratorisko rādītāju novirzes

RoActemra terapijas parastās laboratoriskās kontroles laikā visā zāļu iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma RoActemra s.c., trombocītu skaits nesamazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānas terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

GCA (s.c.)

Subkutāni lietota RoActemra drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. Pētījuma 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā fāzē kopējais RoActemra terapijas ilgums bija 138,5 pacientgadi. Kopumā RoActemra terapijas grupās novērotie drošuma rādītāji bija atbilstoši jau zināmajiem RoActemra drošuma rādītājiem (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/būtisku infekciju rādītājs bija līdzsvarots grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā (200,2/9,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem), un placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

Grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, blakusparādības subkutānās injekcijas vietā radās kopumā 6% pacientu (6/100). Netika ziņots ne par vienu reakciju injekcijas vietā, kas būtu būtiska blakusparādība vai kuras dēļ nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Imūngenitāte

Grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, vienam pacientam (1,1%, 1/95) izveidojās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas, kas nebija IgE izotips. Šim pacientam neradās paaugstinātas jutības reakcija vai reakcija injekcijas vietā.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 4% pacientu neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. To nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Trombocīti

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, vienam pacientam (1%, 1/100) vienu reizi bija pārejoši samazināts trombocītu skaits līdz $< 100 \times 10^3 / \mu l$, bet bez ar to saistītas asiņošanas. Trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3 / \mu l$ nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT līmeņa paaugstināšanos $\geq 3 \times \text{NAR}$ novēroja 3% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 2% pacientu grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu, un nevienam pacientam grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu. ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 3 \times \text{NAR}$ novēroja 1% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi

nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, bet to nenovēroja nevienam pacientam nevienā no grupām, kurās pacientiem lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Lipīdu rādītāji

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 34% pacientu novēroja pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), un 15% pacientu bija pastāvīgi paaugstināts ZBL līmenis līdz \geq 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Intravenoza lietošana

RA

RoActemra drošums ir pētīts 5 III fāzes dubultmaskētos kontrolētos pētījumos un šo pētījumu pagarinājuma periodos.

Visu kontrolgrupu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri piedalījās kāda no pamatpētījumiem dubultmaskētajā fāzē no randomizācijas līdz vai nu pirmajai izmaiņai terapijas shēmā, vai arī divus gadus ilgi. 4 pētījumos kontroles periods bija 6 mēnešus ilgs, bet vienā pētījumā tas ilga līdz 2 gadiem. Dubultmaskētos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma RoActemra 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma RoActemra 8 mg/kg kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma RoActemra 8 mg/kg monoterapijā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā ietilpa visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu RoActemra devu. Šajā 4009 pacientu populācijā 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot RoActemra 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot RoActemra, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot RoActemra 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem RoActemra grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu MTX grupā.

Visu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā kopējais nopietnu infekciju rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots arī par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcreģistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos lietojot RoActemra, kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija RoActemra lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta

komplīkācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu tocilizumaba 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 6/3778 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu, kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 13 no 3778 pacientiem (0,3%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar RoActemra ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. RoActemra infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcregistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietojama RoActemra terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos anti- RoActemra antivielas noteica kopumā 2876 pacientiem. No 46 pacientiem (1,6%), kuriem attīstījās anti- RoActemra antivielas, 6 vienlaikus bija arī klīniski nozīmīga paaugstinātas jutības reakcija, kuras dēļ 5 pacientiem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc. Trīsdesmit pacientiem (1,1%) attīstījās neitralizējošas antivielas.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leukocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēcregistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīgu ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 2,1% pacientu, kuri lietoja RoActemra 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma MTX, un 6,5% pacientu, kuri saņēma 8 mg/kg RoActemra un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot RoActemra monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos > 5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma RoActemra monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma

RoActemra un DMARD, no kuriem lielākai daļai tocilizumaba terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām RoActemra devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā konstatēja netiešā bilirubīna koncentrāciju, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

Sešus mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību pieaugums. Veicot parasto laboratorisko kontroli, konstatēja, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma RoActemra, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas bija $\geq 6,2$ mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas bija $\geq 4,1$ mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju vērtību paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāda novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc RoActemra lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcregistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par RoActemra pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu intravenozi ievadītu 40 mg/kg devu. Nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATĶ kods: L04AC07.

Darbības mehānisms

Tocilizumabs specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mIL-6R). Pierādīts, ka tocilizumabs nomāc sIL-6R un mIL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskajos pētījumos ar RoActemra novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar RoActemra bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Novēroja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos, ko RoActemra izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar RoActemra ārstētiem pacientiem CRO līmeņa pazemināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā, un šāda pazemināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos apvienojumā ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. 2 - 28 mg/kg RoActemra devas ievadot intravenozi un 81 līdz 162 mg RoActemra devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma).

Pacientiem absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc RoActemra ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Subkutāni lietota RoActemra efektivitāti, mazinot RA pazīmes un simptomus, kā arī radioloģisko atbildes reakciju vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos, daudzcentru pētījumos. Pētījumā I (SC-I) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā šiem pacientiem bija jābūt vismaz 4 jutīgām un 4 pietūkušām locītavām. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskajiem DMARD. Pētījumā II (SC-II) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze bija noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un šiem pacientiem pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 8 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām.

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu vienu reizi nedēļā, pacientam mainīsies iedarbība. Apmērs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas (palielinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un samazinās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), taču klīniskais iznākums atbilst tam, kas novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu un smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu RoActemra 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā vai RoActemra 8 mg/kg intravenozi ik pēc četrām

nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija. SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

2.tabula. ACR atbildes reakcija pētījuma SC-I (% pacientu) 24.nedēļā

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg vienu reizi nedēļā + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 24. nedēļā	69,4%	73,4%
Svērtā starpība (95% TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nedēļā	47,0%	48,6%
Svērtā starpība (95% TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nedēļā	24,0%	27,9%
Svērtā starpība (95% TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumabs

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

Pētījuma SC-I sākumā pacientiem subkutānās lietošanas un intravenozās lietošanas grupā vidējais slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits (*Disease Activity Score – DAS28*) bija attiecīgi 6,6 un 6,7. Pētījuma 24. nedēļā abās terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija ($DAS28 < 2,6$) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

Radioloģisko atbildes reakciju uz subkutāni lietotu RoActemra vērtēja dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar aktīvu RA (SC-II). Pētījumā SC-II izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pacientu anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. Pētījumā pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā pacientiem bija vismaz 8 jutīgas un 6 pietūkušas locītavas. SC-II pētījumā 656 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu RoActemra 162 mg subkutāni katru otro nedēļu vai placebo kombinācijā ar nebioloģisku DMARD.

SC-II pētījumā locītavu strukturālā bojājuma nomākšanu izvērtēja radioloģiski, un izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, izteica kā *van der Heijde* modificētās *Sharp* skalas vidējo kopējo novērtējuma punktu skaitu (mTSS). Pētījuma 24. nedēļā bija pierādīts strukturālā bojājuma nomākums, un pacientiem, kuri saņēma RoActemra subkutāni, radioloģiska slimības progresēšana bija nozīmīgi mazāka nekā placebo grupā (vidējais mTSS attiecīgi 0,62 un 1,23, $p=0,0149$ (*van Elteren*)). Šie rezultāti atbilda rezultātiem, kādi iegūti pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra intravenozi.

SC-II pētījuma 24. nedēļā pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra subkutāni katru otro nedēļu, ACR20 bija 60,9%, ACR50 39,8% un ACR70 19,7%, salīdzinot ar ACR20 31,5%, ACR50 12,3% un ACR70 5,0% placebo lietošanas gadījumā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo – par 3,1 subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā – un $DAS28 < 2,6$ novēroja 32,0% pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0% pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitātes saistītie iznākumi

Pētījumā SC-I vidējā HAQ-DI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai gan subkutāni lietotā, gan intravenozi lietotā tocilizumaba grupā bija 0,6. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā bija panākta klīniski nozīmīga HAQ-DI uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa

≥ 0,3 vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95% TI -8,1, 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas – 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā.

SC-II pētījumā pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra subkutāni katru otro nedēļu, vidējā HAQ-DI samazināšanās līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija nozīmīgi lielāka (0,4) nekā placebo grupā (0,3). Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu HAQ-DI samazināšanos 24. nedēļā (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa ≥ 0,3 vienībām), bija lielāks grupā, kurā RoActemra ievadīja subkutāni katru otro nedēļu, (58%) nekā placebo grupā (46,8%). SF-36 (garīgo un fizisko komponentu punktu skaita vidējās izmaiņas) bija nozīmīgi lielākas grupā, kurā RoActemra ievadīja subkutāni, (6,5 un 5,3) salīdzinot ar placebo (3,8 un 2,9).

sJIA (s.c.)

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar sJIA, lai noteiktu atbilstošu s.c. RoActemra devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma RoActemra atbilstoši ķermeņa masai (ĶM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n=26), saņēma 162 mg RoActemra katru nedēļu (QW), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n=25), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 10 dienām (Q10D; n=8) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; n=17) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51%) iepriekš nebija saņēmuši RoActemra, bet 25 (49%) bija saņēmuši RoActemra i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt RoActemra s.c.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka RoActemra s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāju, iepriekš ar TCZ neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuriem RoActemra i.v. terapija tika mainīta uz RoActemra s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

pJIA (s.c.)

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu RoActemra devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizumabu atbilstoši ķermeņa masai (ĶM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n = 25), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n = 27), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši RoActemra, bet 15 (29%) bija saņēmuši RoActemra i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt RoActemra s.c.

RoActemra s.c. shēmas, lietojot 162 mg Q3W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg, un 162 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, nodrošina līdzīgu FK iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām RoActemra i.v. shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka RoActemra s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāja mediānu, iepriekš ar RoActemra neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem RoActemra i.v. terapija tika mainīta uz RoActemra s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

GCA (s.c.)

Klīniskā efektivitāte

Pētījums WA28119 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru III fāzes pētījums pārākuma noteikšanai, kas tika veikts, lai vērtētu RoActemra efektivitāti un drošumu pacientiem ar GCA.

Divi simti piecdesmit viens (251) pacients ar pirmoreiz radušos GCA vai tā recidīvu tika iesaistīts pētījumā un iekļauts vienā no četrām ārstēšanas grupām. Pētījumu veidoja 52 nedēļas ilgs maskētais periods (1. daļa), kam sekoja 104 nedēļas ilgs nemaskēts pagarinājums (2. daļa). Otrās daļas mērķis bija raksturot ilgtermiņa drošumu un efektivitātes saglabāšanos pēc 52 nedēļas ilgas RoActemra terapijas, noskaidrot recidīvu rādītāju un nepieciešamību pēc RoActemra terapijas pēc 52 nedēļām, kā arī gūt ieskatu par RoActemra iespējamo ietekmi, ilgtermiņā samazinot nepieciešamību pēc steroidu lietošanas.

Divas subkutāni lietotas RoActemra devas (162 mg vienu reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām; pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1:1:1.

Visi pacienti saņēma pamatterapiju ar glikokortikoidiem (prednizonu). Visās RoActemra grupās un vienā no placebo grupām tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 26 nedēļu laikā, savukārt otrā placebo grupā tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 52 nedēļu laikā, kas bija veidota kā lielākā mērā atbilstoša standarta praksei.

Visās 4 ārstēšanas grupās glikokortikoīdu terapijas ilgums skrīninga posmā un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra (vai placebo) bija līdzīgs (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Glikokortikoīdu terapijas ilgums pētījuma WA 28119 skrīninga laikā

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Ilgums (dienas)				
Vidējais (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediāna	42,0	41,0	41,0	42,0
Minimālais - Maksimālais	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs - pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem RoActemra terapijas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, bija panākta noturīga remisija bez steroidu lietošanas, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Tika sasniegts galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs; kas arī kas arī pamatojās uz pacientu procentuālo īpatsvaru, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, salīdzinot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Statistiski nozīmīgi labāks ārstēšanas efekts par labu RoActemra salīdzinājumā ar placebo tika novērots vērtējot noturīgas remisijas panākšanu bez steroidu lietošanas 52. nedēļā, lietojot RoActemra kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, salīdzinājumā ar

placebo kombinācijā ar 26 nedēļas vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

Vērtējot laiku līdz pirmajam GCA uzliesmojumam, tika konstatēts nozīmīgi zemāks slimības uzliesmojuma risks vienu reizi nedēļā subkutāni lietota RoActemra grupā salīdzinājumā ar grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, kā arī katru otro nedēļu subkutāni lietota RoActemra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, kurā lietoja placebo un 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju (salīdzinājumā par nozīmīguma robežvērtību izmantota 0,01). Lietojot RoActemra devu vienu reizi nedēļā subkutāni, konstatēta arī klīniski nozīmīga slimības uzliesmojumu riska pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju gan pacientiem, kuri iesaistījās pētījumā ar recidivējošu GCA, gan pacientiem ar pirmoreiz diagnosticētu slimību (4. tabula).

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās RoActemra devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, devas mediāna bija attiecīgi 3129,75 mg un 3847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4023,5 mg un 5389,5 mg.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Primārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39**	0,48
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)			(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23***	0,42
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) RK (99% TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz diagnosticētu slimību; tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)				
<i>Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg)</i>				
mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26 ²)	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52 ²)	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ikgadējais recidīvu rādītājs, 52. nedēļā [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidējais (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001.

** p<0,005 (nozīmīguma robežvērtība pārākuma primārajam un galvenajiem sekundārajiem testiem).

*** Aprakstošā p vērtība <0,005.

**** **Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥30 mm/h** – palielināta nepieciešamā prednizona deva.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļas –pacientiem jāievēro protokolā noteikto pakāpenisko prednizona devas samazināšanu.

¹ Analīze par laiku (dienās) no klīniskās remisijas līdz pirmajam slimības uzliesmojumam.

² p vērtības noteiktas, izmantojot neparametrisko datu *Van Elteren* analīzi.

[§] statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams.

RA = riska attiecība.

TI = ticamības intervāls.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pētījumā WA28119 SF-36 rezultāti tika sadalīti fiziskās un garīgās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaitā (attiecīgi FKS un GKS). Grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, bija lielākas FKS vidējās izmaiņas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 4,10 un 2,76] nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p=0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja RoActemra kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 7,28, 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p=0,0252; lietošana katru otro nedēļu, p=0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

Vispārējā slimības aktivitāte pacienta vērtējumā tika novērtēta, izmantojot 0-100 mm vizuālo analoģu skalu (VAS). Pacienta vispārējās VAS vidējās izmaiņas 52. nedēļā bija mazākas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) [attiecīgi -19,0, -25,3] grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām -3,4, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -7,2], lai gan statistiski nozīmīga atšķirība bija tikai starp grupu, kurā RoActemra lietoja katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo grupām [placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu terapiju, samazinot devu, p=0,0059, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu terapiju, pakāpeniski samazinot devu p=0,0081].

Visām grupām aprēķināja FACIT – noguruma rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Vidējās [SN] novērtējuma punktu skaita izmaiņas bija šādas: RoActemra vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām 5,61 [10,115], RoActemra katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām 1,81 [8,836], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām 0,26 [10,702] un placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -1,63 [6,753].

EQ5D novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai RoActemra vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām grupā bija 0,10 [0,198], RoActemra katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,05 [0,215], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,07 [0,293], bet placebo kombinācijā ar 52 nedēļām grupā - 0,02 [0,159].

Augstāki FACIT noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanu.

Intravenoza lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

RoActemra efektivitāti RA pazīmju un simptomu mazināšanā vērtēja piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā iekļāva ≥ 18 gadus vecus pacientus ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visiem pieciem pētījumiem bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā novērtēja 673 pacientus, kuri nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kuriem nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja RoActemra devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analizēm 24., 52. un 104. nedēļā, novērtēja 1196 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg RoActemra devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg RoActemra devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā vērtēja 623 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. RoActemra 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamību. TNF antagonistu lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg RoActemra devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula). I pētījumā pierādīja RoActemra 8 mg/kg pārākumu pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX. Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz

ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja vairāk nekā 3 gadus atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar RoActemra 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanu, kas ietver jutīgo un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņem placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazinājumu (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma RoActemra (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) tocilizumaba 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā tocilizumaba 4 mg/kg plus DMARD grupā ($p < 0,03$). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS 28 remisiju (DAS 28 < 2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kuri saņēma 4 mg/kg RoActemra un DMARD ($p < 0,0001$).

5. tabula. ACR atbildes reakcija placebo / MTX / DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

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

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

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

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

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar RoActemra un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta rentgenogrāfiski un izteikta kā modificētā Sharp vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Pacientiem, kuri saņēma RoActemra, salīdzinājumā ar kontroles grupu pierādīja locītavu strukturālā bojājuma nomākumu ar nozīmīgi mazāku rentgenoloģisko progresēšanu (6. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar RoActemra un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg RoActemra devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc *Sharp-Genant* bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

6. tabula. Vidējās rentgenoloģiskās pārmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais <i>Sharp-Genant</i> vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

PBO - placebo.

MTX - metotreksāts.

TCZ - tocilizumabs.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

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

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

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kurus ārstēja ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar RoActemra un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēts kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar RoActemra ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI), īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā vērtējuma uzlabošanās. Ar RoActemra ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg RoActemra devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg RoActemra devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot RoActemra, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

RoActemra salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā RoActemra monoterapiju salīdzināja ar adalimumaba monoterapiju, novērtēja 326 pacientus ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). RoActemra grupas pacientiem lietoja RoActemra (8 mg/kg) intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi četrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi četrās nedēļās.

Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, RoActemra konstatēja labāku iedarbību, kas bija statistiski nozīmīga (7. tabula).

7. tabula. Pētījuma VI (WAI9924) efektivitāti raksturojošie rezultāti

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (koriģēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Koriģētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija^(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 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^bDatu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils RoActemra un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (RoActemra — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). RoActemra grupā nevēlamo blakusparādību veidi atbilda zināmām RoActemra drošuma īpašībām, un tika ziņots, ka nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. RoActemra grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan RoActemra salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem RoActemra grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem RoActemra grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) RoActemra grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. Tocilizumaba grupā novērotais drošums atbilda zināmajam RoActemra drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

RoActemra farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un *Michaelis-Menten* eliminācijas kombinācija. RoActemra eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā RoActemra farmakokinētiskie rādītāji nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no RoActemra koncentrācijas serumā, arī RoActemra pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

RA

Intravenoza lietošana

RoActemra farmakokinētiku noteica, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA slimnieki, kuri ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg RoActemra infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu tocilizumabu vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg RoActemra ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais \pm SN): tocilizumaba līdzsvara stāvoklī zemlīknes laukums (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, un AUC un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka C_{\min} (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klirensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. C_{\max} , AUC un C_{\min} līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. RoActemra AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās RoActemra AUC, C_{\min} un C_{\max} vidējās vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības līkne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra RoActemra koncentrācijas paaugstināšanās soļa tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt RoActemra devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

RA slimniekiem centrālais izklijes tilpums bija 3,72 l, perifēriskais izklijes tilpums bija 3,35 l, un kopējais izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07 l.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas RoActemra tiek pakļauts divfāziskai eliminācijai no asinsrites. RoActemra kopējais klirens bija atkarīgs no koncentrācijas un ir lineārā un nelineārā klirensa summa. Lineārais klirens tika aprēķināts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 9,5 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klirensam ir liela nozīme mazas RoActemra koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klirensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas RoActemra koncentrācijas gadījumā klirensu nosaka galvenokārt lineārais klirens.

RoActemra eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Linearitāte

RoActemra farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu zemlīknes laukuma (AUC) un C_{\min} palielināšanos. C_{\max} palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un C_{\min} 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību datu bāzē, kurā iekļauti dati par 3552 RA slimniekiem, kuri tocilizumabu lietojuši pa 162 mg subkutāni reizi nedēļā, 162 mg subkutāni katru otro nedēļu un pa 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā RoActemra farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. RoActemra lietošanai 162 mg reizi nedēļā prognozētā vidējā (\pm SN) līdzsvara AUC_{1nedēļas}, C_{\min} un C_{\max} bija attiecīgi 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$ un $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. AUC, C_{\min} un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC, C_{\min} un C_{\max} līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

RoActemra lietošanai 162 mg katru otro nedēļu prognozētā vidējā (\pm SN) līdzsvara AUC_{2nedēļas}, C_{\min} un C_{\max} bija attiecīgi 3430 ± 2660 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g/ml}$ un $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g/ml}$. AUC, C_{\min} un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un C_{\min} līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt C_{\max} līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA slimniekiem laiks līdz maksimālai RoActemra koncentrācijai serumā bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas lietošanas gadījumā pacientiem ar RA, lietojot 162 mg devu reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg devu katru otro nedēļu, efektīvais $t_{1/2}$ ir līdz 13 dienām.

sJIA

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 140 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg)

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc RoActemra subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA, kuri bija jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa bija mazāka par 10 kg. Pacientiem ar sJIA ķermeņa masai RoActemra lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

RoActemra FK rādītājs	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
$C_{maks.}$ (μ g/ml)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
$C_{min.}$ (μ g/ml)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
$C_{vid.}$ (μ g/ml)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Akumulācija, $C_{maks.}$	3,66	1,88
Akumulācija, $C_{min.}$	4,39	3,21
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg QW, gan Q2W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95%.

Izkliede

Pediatrikajiem pacientiem ar sJIA centrālais izklijes tilpums bija 1,87 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 2,14 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,01 l.

Eliminācija

Kopējais tocilizumaba klīrens bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrens tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un pediatrikajiem pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu tas bija 5,7 ml/h. Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais RoActemra $t_{1/2}$ pacientiem ar sJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 14 dienām, gan lietojot 162 mg QW, gan Q2W shēmu.

pJIA

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām

(pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

9. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar pJIA

RoActemra FK rādītājs	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W zem 30 kg
$C_{maks.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{min.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{vid.}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akumulācija, $C_{maks.}$	1,72	1,32
Akumulācija, $C_{min.}$	3,58	2,08
Akumulācija, $C_{vid.}$ vai AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām s.c. shēmām

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg ($\text{KM} < 30$ kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg ($\text{KM} \geq 30$ kg). Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96%.

Izkliede

Pediatriiskajiem pacientiem ar pJIA centrālais izkļiedes tilpums bija 1,97 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 2,03 l, kā rezultātā izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,0 l.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar pacientiem, kuriem bija pJIA, konstatēta ar auguma izmēru saistīta ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā lietošana, pamatojoties uz auguma izmēru un ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu).

Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais RoActemra $t_{1/2}$ pacientiem ar pJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 10 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg (162 mg s.c. Q3W), un līdz 7 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W). Pēc intravenozas ievadīšanas tocilizumaba eliminācija no asinsrites notiek divās fāzēs. Kopējais tocilizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 6,25 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir svarīga nozīme, ja ir zema tocilizumaba koncentrācija. Tiklīdz nelineārais ceļš ir piesātinājies, pie augstākas tocilizumaba koncentrācijas klīrensu galvenokārt nosaka lineārais klīrenss.

GCA

Subkutāna lietošana

RoActemra FK pacientiem ar GCA noteikta, izmantojot populācijas FK modeli no analīzes datu kopas, kurā bija ietverti dati par 149 pacientiem ar GCA, kuriem šīs zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā subkutāni vai devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu. Izveidotā modeļa struktūra bija identiska kā iepriekš izveidotam populācijas FK modelim, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar RA (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Prognozētā vidējā vērtība ± FK rādītāji līdzsvara stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA (SN)

Tocilizumaba FK rādītāji	Subkutāni ievadīts	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C _{max} . (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{min} . (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{vid} . (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akumulācija, C _{max} .	2,18	8,88
Akumulācija, C _{min} .	5,61	9,59
Akumulācija, C _{vid} . vai AUC _τ *	2,81	10,91

*τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām s.c. shēmām.

Līdzsvara stāvokļa līkne pēc RoActemra lietošanas reizi nedēļā bija tikpat kā nemainīga, ar pavisam nelielām svārstībām starp zemākajām un maksimālajām vērtībām, turpretī, lietojot RoActemra katru otro nedēļu, bija ievērojamas svārstības. Aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa (AUC_τ) bija sasniegti līdz 14. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru otro nedēļu, un līdz 17. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru nedēļu.

Pamatojoties uz pašreizējo FK raksturojumu, šajā populācijā ir vērojama par 50% augstāka RoActemra koncentrācija attiecībā pret vidējām koncentrācijām lielā RA populācijas datu kopā. Šādu atšķirību iemesls nav zināms. FK atšķirības nav saistītas ar izteiktām FD raksturlielumu atšķirībām, un tāpēc to klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Pacientiem ar GCA, augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem, kuriem ir mazāka ķermeņa masa. Grupā, kurā zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 51% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Lietojot zāles devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 129% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100kg (n=7).

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA uzsūkšanās t_{1/2} bija aptuveni 4 dienas. Subkutānās zāļu formas biopieejamība bija 0,8. T_{max} mediāna bija 3 dienas pēc RoActemra lietošanas reizi nedēļā un 4,5 dienas pēc tocilizumaba lietošanas katru otro nedēļu.

Izkliede

Pacientiem ar GCA centrālais izklijes tilpums bija 4,09 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 3,37 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 7,46 l.

Eliminācija

Kopējais RoActemra klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un pacientiem ar GCA tas bija 6,7 ml/h.

Pacientiem ar GCA RoActemra efektīvais t_{1/2} līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija augsta koncentrācija serumā, kad kopējā RoActemra klīrensā dominē lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais t_{1/2} bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz RoActemra farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu RA un GCA populācijas farmakokinētikas analīzē

bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (prognozējamais kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas) neietekmēja RoActemra farmakokinētiku.

Aptuveni trešdaļai pacientu GCA pētījuma sākumā bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais kreatinīna klīrenss 30-59 ml/min). Šiem pacientiem nekonstatēja ietekmi uz RoActemra kopējo iedarbību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz RoActemra farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīze RA un GCA slimniekiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē RoActemra farmakokinētiku.

Rezultāti, kas iegūti, analizējot tocilizumaba FK sJIA vai pJIA slimnieku populācijā, apstiprina, ka ķermeņa lielums ir vienīgais līdzvērtīgais mainīgais, kam raksturīga jūtama ietekme uz RoActemra farmakokinētiku, ieskaitot elimināciju un uzsūkšanās, tāpēc jāapsver zāļu dozēšana pēc ķermeņa masas lieluma (skatīt 8. un 9. tabulu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēna potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku RoActemra terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot RoActemra. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veiktspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, nekonstatēja tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā (> 100 x lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar RoActemra nevar izslēgt.

Peļu analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisīja. Īpaši jāatzīmē, ka nenovēroja ietekmi uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

RoActemra neklīniskās drošuma īpašības makakiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

36 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pilnšļircē (no I hidrolītiskās klases stikla) ar iemontētu adatu. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargapvalku (elastomēra slēgums ar polipropilēna apvalku) un virzuļa cilindru (butilgumija ar fluorsveķu apvalku).

Iepakojumā 4 pilnšļirces un daudzdevu iepakojums - 12 pilnšļirces (3 kārbīņas katrā pa 4). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

RoActemra pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pilnšļircē ar adatas aizsargmehānismu. Pēc pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C līdz 28°C), pirms RoActemra injekcijas nogaidot vismaz 25 – 30 minūtes. Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsamē 5 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiegt virzuli, pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Nelietojiet zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz nedaudz dzeltenīga vai jebkura pilnšļirces daļa šķiet bojāta.

Sīkāki norādījumi par RoActemra pilnšļircu lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pildspalvveida pilnšļircē ir 162 mg RoActemra (*tocilizumab*) / 0,9 ml šķīduma.

RoActemra ir rekombinanta humanizēta, anti-cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) apakšklases monoklonāla antivielas, kas darbojas pret šķīstošiem un membrānai piesaistītiem interleikīna-6 receptoriem.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (ACTPen).

Bezkrāsains vai nedaudz iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts

- smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta (RA) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti ar MTX;
- vidēji smaga vai smaga aktīva RA ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, kuriem vai nu nav bijusi adekvāta reakcija uz iepriekšējo terapiju ar vienu vai vairākiem slimības gaitu modificējošajiem pretreimatisma līdzekļiem (DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) vai audzēja nekrozes faktora (TNF – *tumour necrosis factor*) antagonistiem, vai bija šo terapiju nepanesamība.

Šiem pacientiem RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad viņiem ir MTX nepanesamība vai turpmākā terapija ar MTX ir nepiemērota.

Ir pierādīts, ka RoActemra, lietojot kombinācijā ar metotreksātu, mazina locītavu bojājuma progresēšanas ātrumu (rentgenoloģiski) un uzlabo fiziskās funkcijas.

RoActemra indicēts aktīva sistēmiska juvenila idiopātiskā artrīta (sJIA) ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz iepriekšēju ārstēšanu ar NSPL (nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem) un sistēmiskiem kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). RoActemra var lietot monoterapijas veidā (ja ir MTX nepanesība vai ārstēšana ar MTX nav piemērota) vai kombinācijā ar MTX.

RoActemra kombinācijā ar metotreksātu (MTX) indicēts juvenila idiopātiska poliartrīta (pJIA; negatīva vai pozitīva reimatoīdā faktora atrade un paplašināts oligoartrīts) ārstēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma, kuriem nav bijusi atbilstoša atbildes reakcija uz iepriekš veiktu terapiju ar MTX (skatīt 4.2. apakšpunktu).

RoActemra var ievadīt monoterapijas veidā gadījumos, kad konstatēta MTX nepanesība vai turpmāka terapija ar MTX ir nepiemērota.

RoActemra indicēts milzšūnu arterīta (GCA - *Giant Cell Arteritis*) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Tocilizumaba subkutāni (s.c.) lietojamā zāļu forma tiek ievadīta ar vienreiz lietojamu pildspalvveida pilnšļirci. Terapija jāsāk veselības aprūpes speciālistiem, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA un/vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriem pacientiem līdz 12 gadu vecumam, jo plānāka zemādas audu slāņa dēļ pastāv intramuskulāras injekcijas risks.

Pirmā injekcija jāveic kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Pacients vai vecāks/aizbildnis patstāvīgi RoActemra var injicēt tikai tadā gadījumā, ja ārsts uzskata, ka tas ir atbilstoši, un ja pacients vai vecāks/ aizbildnis piekrīt pēc vajadzības veicamai medicīniskai apsekošanai un ir apguvis pareizu injekcijas tehniku.

Pacientiem, kuriem tiek veikta pāreja no i.v. tocilizumaba terapijas uz šo zāļu s.c. ievadīšanu, pirmā s.c. deva jāievada nākamās plānotās i.v. devas ievadīšanas laikā, un tam jānotiek kvalificēta veselības aprūpes speciālista stingrā uzraudzībā.

Visiem pacientiem, kurus ārstē ar RoActemra, ir jāizsniedz pacienta brīdinājuma kartīte.

Speciālistam ir jāpārbauda pacienta vai vecāka/aizbildņa piemērotība subkutānai šo zāļu lietošanai mājās, un pacientiem vai vecākam/aizbildnim jānorāda, ka pirms nākamās devas ievadīšanas jāinformē veselības aprūpes speciālistus, ja parādās alerģiskas reakcijas simptomi. Ja pacientiem rodas nopietnu alerģisku reakciju simptomi, pacientiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

RA

Ieteicamā deva ir 162 mg, ievadot to subkutāni vienu reizi nedēļā.

Pieejamā informācija par RoActemra intravenozi ievadāmās zāļu formas aizstāšanu ar RoActemra subkutāni lietojamo fiksētās devas zāļu formu ir ierobežota. Jāievēro vienu nedēļu ilgs devu ievadīšanas starplaiks.

Pacientiem, kuriem intravenozi ievadāmā zāļu forma tiek aizstāta ar subkutāni lietojamo zāļu formu, pirmā deva zem ādas jāievada nākamās plānotās intravenozās devas vietā kvalificēta veselības aprūpes speciālista uzraudzībā.

GCA

Ieteicamā deva ir reizi nedēļā subkutāni ievadīti 162 mg kombinācijā ar glikokortikoīdu kursu, pakāpeniski samazinot glikokortikoīdu devu. Pēc glikokortikoīdu terapijas beigām, RoActemra var lietot vienu pašu.

RoActemra monoterapiju nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz to, ka GCA ir hroniska slimība, ārstēšana ilgāk par 52 nedēļām jāveic vadoties pēc slimības aktivitātes, ārsta novērtējuma un pacienta lēmuma.

RA un GCA

Devas pielāgošanu laboratorisko izmeklējumu rezultātu noviržu dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 - 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)	<p>Ja nepieciešams, jāmaina vienlaikus lietoto DMARD deva (RA) vai imūnmodulatoru (GCA) deva.</p> <p>Gadījumos, kad pieaugums saglabājas šajās robežās, RoActemra devas lietošanas biežums ir jāsamazina līdz vienai injekcijai reizi divās nedēļās vai RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz alanīnaminotransferāzes (ALAT) vai aspartātamīnotransferāzes (ASAT) līmenis normalizējas.</p> <p>Terapiju atsāk ar injekciju reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās (kas klīniski piemērotāks).</p>
> 3 - 5 reizes pārsniedz NAR	<p>RoActemra lietošana ir jāpārtrauc, līdz NAR ir pārsniegta mazāk nekā 3 reizes, un jāievēro augstākminētie ieteikumi, kas atbilst, ja NAR pārsniegta vairāk nekā 1 – 3 reizes.</p> <p>Ja NAR nepārtraukti ir pārsniegta vairāk nekā 3 reizes (kas apstiprināts atkārtotās analizēs, skatīt 4.4. apakšpunktu), RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.</p>
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS)

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANS) ir mazāks par $2 \times 10^9/l$.

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas $\times 10^9/l$)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS = 0,5 - 1	<p>RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.</p> <p>Kad ANS palielinās līdz $> 1 \times 10^9/l$, RoActemra lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).</p>
ANS < 0,5	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ³ /μl)	Rīcība
50 - 100	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits palielinās līdz > 100 x 10 ³ /μl, RoActemra lietošanu atsāk, lietojot to reizi divās nedēļās, un lietošanas biežumu palielina līdz injekcijai reizi nedēļā (ja klīniski piemērots).
< 50	RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

RA un GCA

Aizmirsta deva

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt reizi nedēļā lietojamo RoActemra subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotās devas, viņam jālieto izlaistā deva nākamā iepļānotā dienā. Ja pacients ir aizmirsis ievadīt katru otro nedēļu lietojamo RoActemra subkutāno devu 7 dienu periodā pēc iepļānotas devas, viņam izlaistā deva jālieto nekavējoties, bet nākamā deva – nākamajā iepļānotajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem >65 gadu vecumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem RoActemra lietošana nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Aknu darbības traucējumi

RoActemra nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, tādēļ ieteikumus par devu nav iespējams sniegt.

Pediātriskā populācija

RoActemra subkutāni lietojamās zāļu formas efektivitāte un drošums, lietojot bērniem no dzimšanas brīža līdz 1 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Devas izmaiņas drīkst balstīt tikai uz pastāvīgām pacienta ķermeņa masas izmaiņām laika gaitā. RoActemra var lietot monoterapijā vai kombinācijā ar MTX.

Pacienti ar sJIA

Ieteicamā deva pacientiem pēc 12 gadu vecuma ir 162 mg subkutāni vienreiz nedēļā, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni ik pēc 2 nedēļām, pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediātriskiem pacientiem līdz 12 gadu vecumam.

RoActemra subkutāni drīkst ievadīt tikai tad, ja pacienta ķermeņa masa ir vismaz 10 kg.

Pacienti ar pJIA

Ieteicamā deva pacientiem pēc 12 gadu vecuma ir 162 mg subkutāni reizi 2 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir lielāka par vai vienāda ar 30 kg, vai 162 mg subkutāni reizi 3 nedēļās pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot pediatriem līdz 12 gadu vecumam.

Devas pielāgošana laboratorisko vērtību noviržu dēļ (sJIA un pJIA)

Ja tas ir atbilstoši, līdz klīniskā stāvokļa novērtēšanas pabeigšanai jāpielāgo vienlaicīgi lietotā MTX un/vai citu zāļu deva vai arī jāizbeidz šādu zāļu lietošana, un jāpārtrauc tocilizumaba lietošana. Tā kā sJIA un pJIA gadījumā laboratoriskos rādītājus var ietekmēt daudzas blakusslimības, lēmums par tocilizumaba terapijas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ jābalsta uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Aknu enzīmu patoloģijas

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti	Rīcība
> 1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. Ja rādītāji ir pastāvīgi palielināti, iekļaujoties šajās robežās, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz ALAT/ASAT līmenis normalizēties.
> 3 līdz 5 reizes pārsniedz NAR	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz attiecīgās vērtības < 3 reizes pārsniedz NAR, un pēc tam jārikojas saskaņā ar iepriekš dotajiem ieteikumiem gadījumā, ja vērtības >1 līdz 3 reizes pārsniedz NAR.
> 5 reizes pārsniedz NAR	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko vērtību noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10 ⁹ /l)	Rīcība
ANS > 1	Deva nav jāmaina.
ANS 0,5 līdz 1	RoActemra lietošana jāpārtrauc. Kad ANS palielinās līdz > 1 x 10 ⁹ /l, RoActemra lietošana jāatsāk.
ANS < 0,5	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

- Samazināts trombocītu skaits

Laboratorisko izmeklējumu rezultāti (šūnas x 10³/μl)	Rīcība
50 - 100	Ja tas ir atbilstoši, jāmaina vienlaicīgi lietotā MTX deva. RoActemra lietošana jāpārtrauc. Kad trombocītu skaits ir > 100 x 10 ³ /μl, RoActemra lietošana jāatsāk.
< 50	RoActemra lietošana pilnīgi jāpārtrauc. Lēmumam par RoActemra lietošanas izbeigšanu laboratorisko rādītāju noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA jābūt balstītam uz konkrētā pacienta medicīniskā stāvokļa novērtējumu.

Tocilizumaba lietošanas biežuma samazināšana laboratorisku noviržu dēļ pacientiem ar sJIA vai pJIA nav pēfīta.

RoActemra subkutāni lietotās zāļu formas drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar citām slimībām, izņemot sJIA vai pJIA, nav pierādīts.

Pieejamie dati par i.v. lietojamu zāļu formu liecina, ka klīnisku uzlabošanos novēro 12 nedēļu laikā pēc ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas. Ārstēšanas turpināšana vēlreiz rūpīgi jāizvērtē, ja pacienta stāvoklis šajā laikā neuzlabojas.

Izlaista deva

Ja pacients ar sJIA nesaņem iknedēļas subkutāno RoActemra injekciju un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nākamajā plānotās lietošanas dienā. Ja pacients ar sJIA nesaņem ik pēc 2 nedēļām lietojamo subkutāno RoActemra injekciju 7 dienu laikā pēc plānotās zāļu devas lietošanas dienas, viņam jānorāda lietot izlaisto devu nekavējoties, bet nākamo devu - nākamajā plānotās lietošanas dienā.

Ja pacients ar pJIA aizmirsis subkutāni injicēt RoActemra un kopš plānotā lietošanas laika vēl nav pagājušas 7 dienas, pacientam jāsaņem izlaistā deva, cik drīz vien iespējams, un nākamā deva jālieto parastajā plānotajā laikā. Ja pacients aizmirsis subkutāni injicēt RoActemra un kopš plānotā lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 7 dienas vai ja pacients šaubās, kad injicēt RoActemra, jāsaazinās ar ārstu vai farmaceitu.

Lietošanas veids

RoActemra ir paredzēts subkutānai lietošanai.

Pēc atbilstošas apmācības par injekcijas veikšanas metodi pacienti var paši sev ievadīt RoActemra, ja ārsts uzskata, ka tas ir piemēroti. Ar subkutānu injekciju jāievada viss pildspalvveida pilnšļircs saturs (0,9 ml). Ieteicamās injicēšanas vietas (vēders, augšstilbs un augšdelms) jāmaina, un injekciju nekad nedrīkst veikt vietā, kur ir dzimumzīmes, rētas vai āda ir jutīga, nobrāzta, apsārtusi, cieta vai bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt.

Sīkāki norādījumi par RoActemra pildspalvveida pilnšļircs lietošanu sniegti lietošanas instrukcijā, skatīt 6.6. apakšpunktu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smagas aktīvas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

RoActemra subkutāni lietojamā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko izcelsmes zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, tajā skaitā arī RoActemra, ir aprakstītas nopietnas un dažkārt letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu „Nevēlamās blakusparādības”). Ārstēšanu ar RoActemra nedrīkst sākt pacientiem ar aktīvām infekcijām (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja pacientam rodas nopietna infekcija, RoActemra lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.8. apakšpunktu). Veselības aprūpes speciālistiem jāievēro piesardzība, apsverot RoActemra lietošanu pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējošas vai hroniskas infekcijas vai pamatslimības (piemēram, divertikulīts, cukura diabēts un intersticiāla plaušu slimība), kas var predisponēt pacientus infekcijām.

Ieteicama rūpīga novērošana, lai laicīgi konstatētu nopietnu infekciju pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus līdzekļus, piemēram, RoActemra, jo akūta iekaisuma pazīmes un simptomi var mazināties akūtās fāzes reakcijas nomākuma dēļ. Izmeklējot pacientu attiecībā uz iespējamu infekciju, ir jāņem vērā RoActemra ietekme uz C-reaktīvo olbaltumu (CRO), neitrofilajiem leukocītiem un infekcijas pazīmēm un simptomiem. Pacientiem un sJIA vai pJIA slimnieku vecākiem/aizbildņiem jānorāda nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja rodas par infekciju liecinoši simptomi, lai nodrošinātu ātru novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu.

Tuberkuloze

Tāpat kā ir ieteikts citu bioloģisko zāļu lietošanas gadījumos, pirms RoActemra terapijas sākuma visi pacienti ir jāpakļauj skrīningam attiecībā uz latentu tuberkulozi (TB). Pirms RoActemra terapijas sākuma pacienti ar latentu TB ir jāārstē ar mikobaktēriju infekciju ārstēšanai paredzētajām standarta zālēm. Ārstiem, kuri ordinē zāles, jāatceras, ka ir iespējami pseidonegatīvi tuberkulīna ādas testa un gamma interferona TB asins analīžu rezultāti. Tie īpaši ir iespējami smagi slimiem pacientiem, kā arī pacientiem ar nomāktu imūno sistēmu.

Pacienti un sJIA vai pJIA slimnieku vecāki/aizbildņi jāinformē, ka gadījumā, ja RoActemra lietošanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas rodas pazīmes vai simptomi (piemēram, nepārejošs klepus, vājums/ķermeņa masas samazināšanās vai viegls drudzis), kas liecina par tuberkulozes infekciju, jāmeklē medicīniska palīdzība.

Vīrusu reaktivācija

Ārstējot RA ar bioloģiskas izcelsmes zālēm, aprakstīta vīrusu (piemēram, B hepatīta vīrusa) reaktivācija. Pacienti, kuriem bija pozitīvi skrīninga rezultāti attiecībā uz hepatītu, no RoActemra klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti.

Divertikulīta komplikācijas

Retākos gadījumos ziņots par divertikula perforāciju kā divertikulīta komplikāciju pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra (skatīt 4.8. apakšpunktu). RoActemra ar piesardzību jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir zarnu čūlas vai divertikulīts. Pacienti, kuriem ir simptomi, kas var liecināt par komplikētu divertikulītu, piemēram, sāpes vēderā, asiņošana un/vai neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi, nekavējoties jānovērtē, lai agrīni konstatētu divertikulītu, kas var būt saistīts ar kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Saistībā ar RoActemra ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tajā skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādas reakcijas var būt smagākas un pat letālas pacientiem, kuriem iepriekšējās RoActemra lietošanas laikā bijušas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, pat, ja saņemta premedikācija ar steroīdiem un antihistamīna līdzekļiem. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai cita nopietna paaugstinātas jutības reakcija, RoActemra lietošana nekavējoties jāpārtrauc, jāsāk atbilstoša terapija un RoActemra lietošana pilnībā jābeidz.

Aktīva aknu slimība un aknu darbības traucējumi

Ārstēšana ar RoActemra, īpaši lietojot vienlaikus ar MTX, var būt saistīta ar aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanos, tādēļ, apsverot pacientu ar aktīvu aknu slimību vai aknu darbības traucējumiem ārstēšanu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Ārstējot ar RoActemra, bieži novērota pārejoša vai periodiska neliela vai vidēji izteikta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Palielinātu šādas paaugstināšanās biežumu novēroja, lietojot potenciāli hepatotoksiskās zāles (piemēram, MTX) kombinācijā ar RoActemra. Klīnisku indikāciju gadījumos jāapsver nepieciešamība veikt citas aknu darbības pārbaudes, tajā skaitā arī jānosaka bilirubīna koncentrācija.

Lietojo RoActemra novēroti nopietni zāļu izraisīti aknu bojājumi, ieskaitot akūtu aknu mazspēju, hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nopietni aknu bojājumi novēroti 2 nedēļu laikā līdz vairāk kā 5 gadus pēc ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas. Ziņots par aknu mazspējas gadījumiem, kā rezultātā bijusi nepieciešama aknu transplantācija. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja rodas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība.

Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5$ x NAR, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir > 5 x NAR, ārstēšana nav ieteicama.

Pacientiem ar RA, GCA, pJIA vai sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās izmaiņas, ieskaitot RoActemra lietošanas pārtraukšana, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt 4.2. apakšpunktā. Ja ALAT un ASAT līmenis paaugstinās līdz vērtībām, kas vairāk nekā 3 – 5 reizes pārsniedz NAR, RoActemra lietošana ir jāpārtrauc.

Hematoloģiskās patoloģijas

Pēc ārstēšanas ar RoActemra 8 mg/kg kombinācijā ar MTX novērota neitrofilo leikocītu un trombocītu skaita samazināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuri agrāk ir ārstēti ar TNF antagonistiem, var paaugstināties neitropēnijas risks.

Pacientiem, kuri ar RoActemra agrāk nav ārstēti, sākt zāļu lietošanu nav ieteicams, ja ANS ir mazāks par $2 \times 10^9/l$. Apsverot ārstēšanas sākšanu ar RoActemra pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (trombocītu skaitu, kas mazāks par $100 \times 10^3/\mu l$), jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem ANS ir $< 0,5 \times 10^9/l$ vai trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/\mu l$, turpmāka ārstēšana nav ieteicama.

Smaga neitropēnija var būt saistīta ar paaugstinātu nopietnu infekciju risku, lai gan līdz šim klīniskos pētījumos ar RoActemra nebija acīmredzamas saistības starp neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos un nopietnu infekciju rašanos.

Pacientiem ar RA vai GCA neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits jākontrolē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam atbilstoši standarta klīniskai praksei. Ieteicamo devas pielāgošanu pamatojoties uz ANS un trombocītu skaitu, skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pacientiem ar sJIA vai pJIA neitrofilo leikocītu un trombocītu skaits jānosaka otrajā zāļu ievadīšanas reizē, un pēc tam saskaņā ar labu klīnisko praksi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdu rādītāji

Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem ir novērota lipīdu rādītāju, tajā skaitā arī kopējā holesterīna, zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL), augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) un triglicerīdu paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lielākajai daļai pacientu aterogēno rādītāju vērtības nepaaugstinājās un kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu līmeni pazeminošiem līdzekļiem.

Pacientiem ar RA vai GCA lipīdu rādītāji jānovērtē 4 – 8 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra. Pacienti jāārstē atbilstoši vietējām klīniskām vadlīnijām par hiperlipidēmijas ārstēšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Ārstiem jānovēro, vai pacientam nerodas simptomi, kas var liecināt par jauniem centrāliem demielinizējošiem traucējumiem. Centrālas demielinizācijas iespējamība, lietojot RoActemra, pašlaik nav zināma.

Ļaundabīgi audzēji

Ļaundabīgu audzēju risks pacientiem ar RA ir paaugstināts. Imūnmodulējoši līdzekļi var paaugstināt ļaundabīga audzēja risku.

Vakcinācija

Dzīvas un dzīvas novājinātas vakcīnas nedrīkst lietot vienlaikus ar RoActemra, jo klīniskais drošums nav pierādīts. Randomizētā, atklātā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar RA, ārstētiem ar RoActemra un MTX konstatēja efektīvu atbildes reakciju gan uz 23-valentu pneimokoku polisaharīdu, gan stingumkrampju toksoīda vakcīnu, un tā bija līdzīga atbildes reakcijai, kas konstatēta tikai ar MTX ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, it īpaši gados vecākiem pacientiem, pirms ārstēšanas ar RoActemra uzsākšanas ieteicams saņemt visas vakcīnas saskaņā ar pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām. Intervālam starp dzīvo vakcīnu lietošanu un RoActemra lietošanas sākumu jāatbilst pašlaik spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām attiecībā uz imūnsupresīvo preparātu lietošanu.

Kardiovaskulārais risks

RA slimniekiem ir paaugstināts kardiovaskulāru traucējumu risks un standarta aprūpes ietvaros viņiem jānovērš riska faktori (piemēram, hipertensija, hiperlipidēmija).

Kombinācija ar TNF antagoniņiem

Pieredzes par RoActemra lietošanu kopā ar TNF antagoniņiem vai citiem RA ārstēšanai paredzētiem bioloģiskiem līdzekļiem nav. RoActemra nav ieteicams lietot kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem.

GCA

RoActemra monoterapijas veidā nedrīkst lietot akūtu recidīvu ārstēšanai, jo efektivitāte šādai lietošanai nav pierādīta. Glikokortikoīdi jālieto saskaņā ar klīnisko novērtējumu un ārstēšanas vadlīnijām.

sJIA

Makrofāgu aktivizācijas sindroms (MAS) ir nopietns, dzīvībai bīstams traucējums, kas var rasties pacientiem ar sJIA. Klīniskajos pētījumos RoActemra nav pētīts pacientiem aktīva MAS epizodes laikā.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Vienreizējas 10 mg/kg RoActemra devas ievadīšana kopā ar 10 – 25 mg MTX vienu reizi nedēļā klīniski nozīmīgi neietekmēja MTX iedarbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē nekāda MTX, nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NSPL) vai kortikosteroīdu ietekme uz RoActemra klīrensu pacientiem ar RA nav konstatēta. Pacientiem ar GCA nav novērota kumulatīvās kortikosteroīdu devas ietekme uz RoActemra kopējo iedarbību.

Citokīni, piemēram, IL-6, kas stimulē hronisku iekaisumu, nomāc CYP450 enzīmu ekspresiju aknās. Tādēļ, lietojot spēcīgu citokīnu nomācošu terapiju, piemēram, RoActemra, CYP450 ekspresija varētu atjaunoties.

In vitro pētījumos ar cilvēku hepatocītu kultūru pierādīts, ka IL-6 izraisa CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 enzīmu ekspresijas samazināšanos. RoActemra normalizē šo enzīmu ekspresiju.

Pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar RA, vienu nedēļu pēc vienas RoActemra devas lietošanas simvastatīna līmenis (CYP3A4) samazinājās par 57% līdz līmenim, kas atbilst veselīgiem cilvēkiem novērotam vai ir nedaudz augstāks par to.

Sākot vai pārtraucot ārstēšanu ar RoActemra, pacienti, kuri lieto individuāli pielāgotas zāles, kuras metabolizē CYP450 3A4, 1A2 vai 2C9 (piemēram, metilprednizolonu, deksametazonu, (ar iespējamu atcelšanas sindroma rašanos perorāli lietotiem glikokortikosteroīdiem), atorvastatīnu, kalcija kanālu blokatorus, teofilīnu, varfarīnu, fenpropukononu, fenitoīnu, ciklosporīnu vai benzodiazepīnus), jānovēro, jo terapeitiskās iedarbības saglabāšanai var būt jāpalielina zāļu devas. Ņemot vērā ilgo eliminācijas pusperiodu ($t_{1/2}$), RoActemra ietekme uz CYP450 enzīma aktivitāti var saglabāties vairākas nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Grūtniecība

Atbilstošu datu par RoActemra lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumā ar dzīvniekiem pierādīts paaugstināts spontāna aborta/embrija-augļa nāves risks, lietojot lielu devu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad ir absolūtas indikācijas.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai RoActemra izdalās mātes pienā cilvēkam. RoActemra ekskrecija dzīvnieku pienā nav pētīta. Lēmums turpināt/pārtraukt barošanu ar krūti vai turpināt/pārtraukt RoActemra lietošanu jāpieņem, ņemot vērā barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un RoActemra lietošanas ieguvumu sievietei.

Fertilitāte

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par RoActemra terapijas ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

RoActemra nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu, reibonis).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma profila dati iegūti no 4510 pacientiem, kuri saņēmuši RoActemra klīniskajos pētījumos; lielākā daļa šādu pacientu piedalījās RA pētījumos (n=4009), bet pārējā pieredze gūta GCA pētījumos (n=149), pJIA (n=240) un sJIA (n=112). RoActemra drošuma profils šo indikāciju gadījumā saglabājas līdzīgi un neatšķiras.

Visbiežāk novērotās zāļu blakusparādības (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcijas, nazofaringīts, galvassāpes, hipertensija un paaugstināts ALAT līmenis.

Visnopietnākās ZBP bija nopietnas infekcijas, divertikulīta komplikācijas un paaugstinātas jutības reakcijas.

Nevēlamo blakusparādību uzskaites tabulas veidā

1. tabulā ir uzskaitītas ZBP, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos un/vai lietojot RoActemra pēcreģistrācijas laikā, pamatojoties uz zāļu blakusparādību spontāno ziņojumu gadījumiem, gadījumiem publicētā literatūrā un neintervences pētījumu programmās, un tās ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) orgānu sistēmu klasifikācijai. Sastopamības biežuma klasifikācija katrai ZBP tiek noteikta, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem ZBP uzskaitē

Med DRA Orgānu sistēmu klasifikācija	Sastopamības biežuma kategorijas ar ieteicamiem termiņiem			
	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas	Celulīts, pneimonija, herpes vīrusa infekcija mutes dobumā, jostas roze (<i>Herpes zoster</i>)	Divertikulīts	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, neitropēnija, hipofibrinogēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi				Anafilakse (letāla) ^{1, 2, 3}
Endokrīnās sistēmas traucējumi			Hipotireoze	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperholesterinēmija*		Hipertrigliceridēmija	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, reibonis		
Acu bojājumi		Konjunktivīts		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības		Klepus, aizdusa		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Sāpes vēderā, čūlas mutes dobumā, gastrīts	Stomatīts, kuņģa čūla	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Zāļu izraisīts aknu bojājums, hepatīts, dzelte Ļoti reti: aknu mazspēja
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, nātrene		Sūvensa-Džonsona sindroms ³
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nierakmeņi	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā	Perifēra tūska, paaugstinātas jutības reakcija		
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu transamināžu līmenis, ķermeņa masas palielināšanās, paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*		

* Tajā skaitā arī paaugstināšanās, kas konstatēta parasto laboratorisko kontroles pasākumu laikā (skatīt turpmāko tekstu).

¹ Skatīt 4.3. apakšpunktu.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

³ Nevēlamā blakusparādība identificēta pēcreģistrācijas uzraudzībā, bet nav novērota kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Sastopamības biežums noteikts, aprēķinot 95% ticamības intervāla augšējo robežu, pamatojoties uz kopējo pacienta skaitu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja TCZ.

Subkutāna lietošana

RA

Subkutāni lietota RoActemra drošums pacientiem ar RA pētīts dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā SC-I. SC-I bija līdzvērtīguma pētījums, kurā salīdzināja RoActemra 162 mg drošumu un efektivitāti, lietojot vienu reizi nedēļā, ar 8 mg/kg drošumu un efektivitāti, lietojot intravenozi, 1262 pacientiem ar RA. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskiem DMARD. Subkutāni lietotam RoActemra novērotais drošums un imūngenitāte bija atbilstoša zināmajam intravenozi lietotā RoActemra drošuma profilam, un nenovēroja jaunas vai negaidītas nevēlamas zāļu blakusparādības (skatīt 1. tabulu). Subkutānas zāļu ievadīšanas grupā reakcijas injekcijas vietā novēroja biežāk nekā placebo subkutānās injekcijas gadījumā intravenozās zāļu ievadīšanas grupā.

Reakcijas injekcijas vietā

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgā kontrolētā periodā reakciju biežums injekcijas vietā bija 10,1% (64/631) un 2,4% (15/631) attiecīgi vienu reizi nedēļā lietota subkutāna RoActemra un subkutāna placebo (intravenozas lietošanas) grupā. Šīs reakcijas injekcijas vietā (tajā skaitā eritēma, nieze, sāpes un hematoma) bija vieglas vai vidēji smagas. Vairums reakciju izzuda arī bez jebkādas terapijas, un nevienas reakcijas gadījumā nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Imūngenitāte

SC-I pētījuma 6 mēnešus ilgajā kontrolētajā periodā anti-RoActemra antivielas noteica kopumā 625 pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra pa 162 mg nedēļā. Pozitīva atrade anti-RoActemra antivielu noteikšanas testā bija pieciem pacientiem (0,8%); visiem šiem pacientiem radās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas. Vienam pacientam bija pozitīvs IgE izotipa testa rezultāts (0,2%).

SC-II pētījuma 6 mēnešus ilgajā kontrolētajā periodā anti-RoActemra antivielas noteica kopumā 434 pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra pa 162 mg katru otro nedēļu. Pozitīva atrade anti-RoActemra antivielu noteikšanas testā bija septiņiem pacientiem (1,6%); sešiem no šiem pacientiem (1,4%) radās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas. Četriem pacientiem bija pozitīvs IgE izotipa testa rezultāts (0,9%).

Antivielu veidošanās saistība ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām nav novērota.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilo leukocītu skaits

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ radās 2,9% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās līdz $< 1 \times 10^9/l$ nebija skaidri saistīta ar nopietnu infekciju rašanos.

Trombocīti

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā trombocītu skaita samazināšanos līdz $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ nenovēroja nevienam pacientam, kuram zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I kontrolētā klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT vai ASAT līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$ radās attiecīgi 6,5% un 1,4% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā.

Lipīdu rādītāji

RoActemra 6 mēnešus ilgajā SC-I klīniskajā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanos $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) novēroja 19% pacientu, kuriem zāles ievadīja subkutāni vienu reizi nedēļā, savukārt 9% pacientu bija stabila ZBL līmeņa paaugstināšanās līdz $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Subkutāna lietošana

sJIA

Subkutāni lietota RoActemra drošuma profils vērtēts 51 pediatriiskajam pacientam (vecums no 1 līdz 17 gadiem) ar sJIA. Kopumā zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem ar sJIA bija līdzīgas kā pacientiem ar RA novērotās (skatīt apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības" iepriekš).

Infekcijas

Infekciju rādītājs pacientiem ar sJIA, kuri saņēma RoActemra s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar sJIA, kuri saņēma RoActemra i.v.

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

s.c. terapijas pētījumā (WA28118) kopumā 41,2% (21/51) pacientu ar sJIA radās RIV, lietojot RoActemra s.c. Biežākās RIV bija eritēma, nieze, sāpes un pietūkums injekcijas vietā. Lielākā daļa ziņoto RIV bija 1. pakāpes notikumi, un visi ziņotie gadījumi bija nebūtiski, un to dēļ pacientiem nebija jāpārtrauc vai jāizbeidz šo zāļu lietošana.

Imūngenitāte

Subkutānas terapijas pētījumā (WA28118) 46 no 51 pacienta (90,2%), kuram pētījuma sākumā pārbaudīja antivielas pret tocilizumabu, bija vismaz viens skrīninga testa rezultāts pēc pētījuma sākuma. Nevienam pacientam neizveidojās pozitīvs antivielu pret tocilizumabu statuss pēc pētījuma sākuma.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) 23,5% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., neitrofilo leukocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. 2% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., trombocītu skaits samazinājās zem $100 \times 10^3/\mu l$. Attiecīgi 9,8% un 4,0% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$.

Lipīdu rādītāji

Atklātā 52 nedēļu s.c. terapijas pētījumā (WA28118) attiecīgi 23,4% un 35,4% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$, un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Subkutāna lietošana

pJIA

Subkutāni lietota RoActemra drošuma profils vērtēts arī 52 pediatriiskajam pacientam ar pJIA. Kopējā RoActemra iedarbība visiem pacientiem ar pJIA atbilst 184,4 pacientgadiem ar i.v. ievadītu un 50,4 pacientgadiem ar s.c. ievadītu tocilizumabu. Kopumā drošuma profils pacientiem ar pJIA bija atbilstošs zināmajam RoActemra drošuma profilam, izņemot RIV (skatīt 1. tabulu). Salīdzinot ar pieaugušajiem, kuriem bija RA, pacientiem ar pJIA RIV pēc s.c. RoActemra injekcijām radās biežāk.

Infekcijas

Subkutāna RoActemra pētījumā infekciju rādītājs pacientiem ar pJIA, kuri saņēma RoActemra s.c., bija līdzīgs kā pacientiem ar pJIA, kuri saņēma RoActemra i.v.

Reakcijas injekcijas vietā

Kopumā 28,8% pacientu ar pJIA (15/52) radās RIV, lietojot RoActemra s.c. Šīs RIV radās 44% pacientu, kuru ķermeņa masa bija $\geq 30 \text{ kg}$, salīdzinot ar 14,8% pacientu, kuru ķermeņa masa bija zem 30 kg. Biežākās RIV bija eritēma, pietūkums, asinsizplūdums, sāpes un nieze injekcijas vietā. Visas ziņotās RIV bija nebūtiski 1. pakāpes notikumi, un neviena no RIV nebija par iemeslu, lai pacients beigtu vai pārtrauktu šo zāļu lietošanu.

Imūngenitāte

Subkutānas terapijas pētījumā 5,8% pacientu [3/52] izveidojās pozitīvs neitralizējošu antivielu pret tocilizumabu statuss bez būtiskām vai klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām. Viens no šiem 3 pacientiem vēlāk pārtrauca dalību pētījumā. Korelāciju starp antivielu izveidošanos un klīnisku atbildes reakciju vai nevēlamajām blakusparādībām nenovēroja.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Parastās laboratoriskās kontroles laikā visā RoActemra iedarbībai pakļautajā populācijā 15,4% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., neitrofilo leikocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. Attiecīgi 9,6% un 3,8% pacientu, kuri saņēma RoActemra s.c., paaugstinājās ALAT vai ASAT koncentrācija līdz $\geq 3 \times \text{NAR}$. Nevienam pacientam, kurš saņēma RoActemra s.c., trombocītu skaits nesamazinājās līdz $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$.

Lipīdu rādītāji

Subkutānas terapijas pētījumā attiecīgi 14,3% un 12,8% pacientu pēc pētījuma sākuma ZBL holesterīna rādītājs jebkurā brīdī pētījuma zāļu lietošanas laikā paaugstinājās līdz $\geq 130 \text{ mg/dl}$ un kopējā holesterīna rādītājs paaugstinājās līdz $\geq 200 \text{ mg/dl}$.

Subkutāna lietošana

GCA

Subkutāni lietotā RoActemra drošums pētīts vienā III fāzes pētījumā (WA28119), kurā piedalījās 251 pacients ar GCA. Pētījuma 12 mēnešus ilgajā dubultmaskētajā, placebo kontrolētajā fāzē kopējais RoActemra terapijas ilgums bija 138,5 pacientgadi. Kopumā RoActemra terapijas grupās novērotie drošuma rādītāji bija atbilstoši jau zināmajiem RoActemra drošuma rādītājiem (skatīt 1. tabulu).

Infekcijas

Infekciju/būtisku infekciju rādītājs bija līdzsvarots grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā (200,2/9,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem), un placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (156,0/4,2 notikumi uz 100 pacientgadiem), vai placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (210,2/12,5 notikumi uz 100 pacientgadiem).

Reakcijas injekcijas vietā

Grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, blakusparādības subkutānās injekcijas vietā radās kopumā 6% pacientu (6/100). Netika ziņots ne par vienu reakciju injekcijas vietā, kas būtu būtiska blakusparādība vai kuras dēļ nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Imūngenitāte

Grupā, kurā pacientiem reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, vienam pacientam (1,1%, 1/95) izveidojās neitralizējošas anti-RoActemra antivielas, kas nebija IgE izotips. Šim pacientam neradās paaugstinātas jutības reakcija vai reakcija injekcijas vietā.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leikocīti

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 4% pacientu neitrofilo leikocītu skaits samazinājās zem $1 \times 10^9/l$. To nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Trombocīti

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, vienam pacientam (1%, 1/100) vienu reizi bija pārejoši samazināts trombocītu skaits līdz $< 100 \times 10^3 / \mu l$, bet bez ar to saistītas asiņošanas. Trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3 / \mu l$ nenovēroja nevienā no grupām, kurās lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā ALAT līmeņa paaugstināšanos ≥ 3 x NAR novēroja 3% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 2% pacientu grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu, un nevienam pacientam grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju ar devas pakāpenisku samazināšanu. ASAT līmeņa paaugstināšanos > 3 NAR novēroja 1% pacientu grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, bet to nenovēroja nevienam pacientam nevienā no grupām, kurās pacientiem lietoja placebo kombinācijā ar pakāpeniski samazinātu prednizona devu.

Lipīdu rādītāji

RoActemra 12 mēnešus ilgā kontrolētā klīniskā pētījuma parastās laboratoriskās kontroles laikā grupā, kurā pacientiem vienu reizi nedēļā subkutāni ievadīja RoActemra, 34% pacientu novēroja pastāvīgi paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), un 15% pacientu bija pastāvīgi paaugstināts ZBL līmenis līdz $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Intravenoza lietošana

RA

RoActemra drošums ir pētīts 4 ar placebo kontrolētos pētījumos (II, III, IV un V pētījumā), 1 ar MTX kontrolētā pētījumā (I pētījumā) un šo pētījumu pagarinājuma periodos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Četru pētījumu (I, III, IV un V pētījuma) dubultmaskētais kontroles periods ilga 6 mēnešus, bet vienā pētījumā (II pētījumā) tā ilgums bija līdz 2 gadiem. Dubultmaskētajos kontrolētajos pētījumos 774 pacienti saņēma RoActemra 4 mg/kg kombinācijā ar MTX, 1870 pacienti saņēma RoActemra 8 mg/kg kombinācijā ar MTX vai citiem DMARD, un 288 pacienti saņēma RoActemra 8 mg/kg monoterapijā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā bija visi pacienti, kuri pētījumu dubultmaskētā kontroles periodā vai nemaskētās pagarinājuma fāzes laikā saņēma vismaz vienu RoActemra devu. No šīs 4009 pacientu populācijas 3577 pacienti saņēma vismaz 6 mēnešus ilgu terapiju, 3296 pacienti – vismaz vienu gadu ilgu terapiju, 2806 pacienti – vismaz divus gadus ilgu terapiju, bet 1222 pacienti – trīs gadus ilgu terapiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos visu infekciju rādītājs, kas novērotas, lietojot RoActemra 8 mg/kg un DMARD, bija 127 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 112 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais infekciju rādītājs, lietojot RoActemra, bija 108 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu.

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos nopietnu infekciju rādītājs, lietojot RoActemra 8 mg/kg un DMARD, bija 5,3 gadījumi uz 100 pacientgadiem, salīdzinot ar 3,9 gadījumiem uz 100 pacientgadiem placebo un DMARD grupā. Monoterapijas pētījumā nopietnu infekciju rādītājs bija 3,6 gadījumi uz 100 pacientgadiem RoActemra grupā un 1,5 gadījumi uz 100 pacientgadu ilgu lietošanu MTX grupā.

Ilgstošai iedarbībai pakļautā populācijā kopējais nopietnu baktēriju, vīrusu un sēnīšu izraisītu infekciju rādītājs bija 4,7 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Novērotās nopietnās infekcijas, dažas no kurām bija ar letālu iznākumu, ietvēra aktīvu tuberkulozi, kas var izpausties kā intra- vai ekstrapulmonāra slimība, invazīvas plaušu infekcijas (tajā skaitā arī kandidozi, aspergilozi, kokcidiomikozi un *Pneumocystis jirovecii* izraisītas infekcijas), pneimoniju, celulītu, *herpes zoster*, gastroenterītu, divertikulītu, sepsi un bakteriālu artrītu. Ziņots par oportūnistiskām infekcijām.

Intersticiāla plaušu slimība

Plaušu darbības traucējumi var paaugstināt infekciju attīstības risku. Pēcregistrācijas periodā ir aprakstīta intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā pneimonīts un plaušu fibroze), dažkārt ar letālu iznākumu.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos lietojot RoActemra, kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,26 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Ilgstošai iedarbībai pakļautajā populācijā kopējais kuņģa – zarnu trakta perforācijas rādītājs bija 0,28 gadījumi uz 100 pacientgadiem. Kuņģa – zarnu trakta perforācija RoActemra lietošanas laikā galvenokārt aprakstīta kā divertikulīta komplikācijas, ietverot ģeneralizētu strutainu peritonītu, kuņģa-zarnu trakta apakšējās daļas perforāciju, fistulu un abscesu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos ar infūziju saistītas blakusparādības (atsevišķi traucējumi, kas rodas infūzijas laikā vai 24 stundu laikā pēc tās), novērotas 6,9% pacientu RoActemra 8 mg/kg un DMARD grupā un 5,1% pacientu placebo un DMARD grupā. Galvenais infūzijas laikā novērotais traucējums bija hipertensija; traucējumi, par kuriem ziņots 24 stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, bija galvassāpes un ādas reakcijas (izsitumi, nātrene). Šie traucējumi neierobežoja ārstēšanu.

Anafilaktisko reakciju rādītājs (rodas kopumā 8/4009 pacientiem, 0,2%), lietojot 4 mg/kg devu, bija vairākas reizes lielāks nekā lietojot 8 mg/kg devu. Par klīniski nozīmīgām paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar tocilizumaba lietošanu, kuru dēļ nepieciešama terapijas pārtraukšana, ziņots kopumā 56 no 4009 (1,4%) kontrolētos un atklātos klīniskos pētījumos ar RoActemra ārstētiem pacientiem. Šīs reakcijas parasti tika novērotas 2. – 5. RoActemra infūzijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā ziņots par letālu anafilakses gadījumu intravenozi lietojama RoActemra terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos klīniskos pētījumos anti- RoActemra antivielas noteica kopumā 2876 pacientiem. No 46 pacientiem (1,6%), kuriem attīstījās anti- RoActemra antivielas, 6 vienlaikus bija arī klīniski nozīmīga paaugstinātas jutības reakcija, kuras dēļ 5 pacientiem terapija bija pilnīgi jāpārtrauc. Trīsdesmit pacientiem (1,1%) attīstījās neitralizējošas antivielas.

Hematoloģiskās patoloģijas

Neitrofilie leikocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos zem $1 \times 10^9/l$ konstatēja 3,4% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 0,1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Aptuveni pusei pacientu, kuriem ANS samazinājās $< 1 \times 10^9/l$, tas notika 8 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. Par samazināšanos zem $0,5 \times 10^9/l$ tika ziņots 0,3% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD. Neitropēnijas gadījumos ir aprakstītas infekcijas.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds tika novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Trombocīti

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos trombocītu skaita samazināšanos zem $100 \times 10^3/\mu l$ konstatēja 1,7% pacientu, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD, salīdzinot ar $< 1\%$ pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD. Šī samazināšanās nebija saistīta ar asiņošanu.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, trombocītu skaita samazināšanās veids un sastopamība saglabājās tāda pati, kāda tika novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Pēcreģistrācijas periodā ļoti retos gadījumos novērota pancitopēnija.

Paaugstināts aknu transamināžu līmenis

Sešus mēnešus ilgos kontrolētos pētījumos īslaicīgu ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos $> 3 \text{ NAR}$ novēroja 2,1% pacientu, kuri lietoja RoActemra 8 mg/kg, salīdzinot ar 4,9% pacientu, kuri saņēma

MTX, un 6,5% pacientu, kuri saņēma 8 mg/kg RoActemra un DMARD, salīdzinot ar 1,5% pacientu, kuri saņēma placebo un DMARD.

Pievienojot RoActemra monoterapijai potenciāli hepatotoksiskus līdzekļus (piemēram, MTX), šādu enzīmu koncentrācijas paaugstināšanos novēroja biežāk. ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos >5 x NAR novēroja 0,7% pacientu, kuri saņēma RoActemra monoterapiju, un 1,4% pacientu, kuri saņēma RoActemra un DMARD, no kuriem lielākai daļai RoActemra terapija tika pilnīgi pārtraukta. Dubultmaskētā kontrolētā perioda laikā 6,2% pacientu, kurus ārstēja ar 8 mg/kg lielām RoActemra devām + DMARD, parasto laboratorisko rādītāju kontroles laikā konstatēja netiešā bilirubīna koncentrāciju, kas pārsniedz normas augstāko robežu. Pavisam 5,8% pacientu paaugstinātā netiešā bilirubīna koncentrācija NAR pārsniedza > 1 līdz 2 reizes, bet 0,4% pacientu paaugstinātā koncentrācija NAR pārsniedza > 2 reizes.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, ASAT/ALAT paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāds novērots 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Lipīdu rādītāji

Sešus mēnešus ilgu kontrolētu klīnisko pētījumu laikā bieži ir novērots lipīdu rādītāju, piemēram, kopējā holesterīna, triglicerīdu, ZBL holesterīna un/vai ABL holesterīna koncentrāciju raksturojošo vērtību pieaugums. Veicot parasto laboratorisko kontroli, konstatēja, ka aptuveni 24% pacientu, kuri klīnisko pētījumu laikā saņēma RoActemra, novēroja ilgstoši paaugstinātu kopējā holesterīna līmeni, kas bija $\geq 6,2$ mmol/l, bet 15% pacientu novēroja ilgstoši paaugstinātu ZBL līmeni, kas bija $\geq 4,1$ mmol/l. Lipīdu līmeni raksturojošo rādītāju paaugstināšanās reaģēja uz terapiju ar lipīdu koncentrāciju pazeminošajiem līdzekļiem.

Dubultmaskētā kontroles periodā pakļaujot pacientus ilgstošai zāļu iedarbībai, lipīdu rādītāju vērtību paaugstināšanās veids un sastopamība saglabājās atbilstoši tam, kāda novērota 6 mēnešus ilgo kontrolēto klīnisko pētījumu laikā.

Ļaundabīgie audzēji

Klīniskie dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamo ļaundabīgo audzēju sastopamību pēc RoActemra lietošanas. Turpinās drošuma novērtēšana ilgtermiņā.

Ādas reakcijas

Pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos novērots Stīvensa-Džonsona sindroms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Dati par RoActemra pārdozēšanu ir ierobežoti. Ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu, kad pacients ar multiplo mielomu saņēma vienu intravenozi ievadītu 40 mg/kg devu. Nevēlamas blakusparādības nenovēroja.

Nopietnas nevēlamas blakusparādības nenovēroja arī veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju devu līdz 28 mg/kg, lai gan novēroja devu ierobežojošu neitropēniju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, interleikīna inhibitori: ATKĶ kods: L04AC07.

Darbības mehānisms

RoActemra specifiski saistās gan ar šķīstošiem, gan pie membrānas fiksētiem IL-6 receptoriem (sIL-6R un mL-6R). Pierādīts, ka RoActemra nomāc sIL-6R un mL-6R mediētu signālu pārvadi. IL-6 ir pleiotropisks iekaisumu veicinošs citokīns, ko sintezē dažāda veida šūnas, to vidū T un B šūnas, monocīti un fibroblasti. IL-6 ir iesaistīts dažādos fizioloģiskos procesos, piemēram, T šūnu aktivizēšanā, imunoglobulīnu sekrēcijas indukcijā, aknu akūtās fāzes proteīnu sintēzes indukcijā un asinsrades stimulēšanā. IL-6 ir iesaistīts slimību, tajā skaitā iekaisuma slimību, osteoporozes un jaunveidojumu patoģenēzē.

Farmakodinamiskā iedarbība

RA klīniskos pētījumos ar RoActemra novērota ātra CRO, eritrocītu grimšanas ātruma (EGĀ), A amiloīda līmeņa serumā (AAS) un fibrinogēna samazināšanās. Ņemot vērā ietekmi uz akūtās fāzes reaģentiem, ārstēšana ar RoActemra bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos normālā diapazona ietvaros. Novēroja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanos, ko RoActemra izraisa, samazinot IL-6 mediēto ietekmi uz hepcidīna sintēzi, lai palielinātu dzelzs pieejamību. Ar RoActemra ārstētiem pacientiem CRO līmeņa pazemināšanos normālā diapazona robežās novēroja jau 2. nedēļā, un šāda pazemināšanās saglabājās, kamēr tika turpināta ārstēšana.

GCA klīniskajā pētījumā WA28119 novēroja līdzīgu ātru CRO un EGĀ samazināšanos apvienojumā ar vidējās hemoglobīna koncentrācijas eritrocītā nelielu paaugstināšanos. 2 - 28 mg/kg RoActemra devas ievadot intravenozi un 81 līdz 162 mg RoActemra devas ievadot subkutāni veseliem brīvprātīgajiem, absolūtais neitrofilo leukocītu skaits līdz mazākajai vērtībai samazinājās 2 - 5 dienas pēc ievadīšanas. Vēlāk neitrofilo leukocītu skaits atjaunojās sākotnējā stāvoklī (atjaunošanās ātrums bija atkarīgs no zāļu devas lieluma). Pacientiem ar RA vai GCA absolūtais neitrofilo leukocītu skaits pēc RoActemra ievadīšanas bija samazināts līdzīgi veseliem brīvprātīgajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Subkutāna lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

Subkutāni lietota RoActemra efektivitāti, mazinot

RA pazīmes un simptomus, kā arī radioloģisko atbildes reakciju vērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, kontrolētos, daudzcentru pētījumos. Pētījumā I (SC-I) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā šiem pacientiem bija jābūt vismaz 4 jutīgām un 4 pietūkušām locītavām. Visi pacienti saņēma pamata terapiju ar nebioloģiskajiem DMARD. Pētījumā II (SC-II) pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kura diagnoze bija noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un šiem pacientiem pētījuma sākumā bija jābūt vismaz 8 jutīgām un 6 pietūkušām locītavām.

Pārejot no 8 mg/kg intravenozas ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās uz 162 mg subkutānu ievadīšanu reizi nedēļā, pacientam mainīsies kopējā iedarbība. Apmērs atkarīgs no pacienta ķermeņa masas (palielinās pacientiem ar mazu ķermeņa masu un samazinās pacientiem ar lielu ķermeņa masu), taču klīniskais iznākums atbilst tam, kas novērots intravenozas lietošanas gadījumā.

Klīniskā atbildes reakcija

Pētījumā SC-I izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pētījuma dalībnieku anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. SC-I pētījumā 1262 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu RoActemra 162 mg subkutāni vienu reizi nedēļā vai RoActemra 8 mg/kg intravenozai ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar nebioloģisku DMARD. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija to pacientu

procentuālā īpatsvara starpība, kuriem 24. nedēļā bija panākta ACR20 atbildes reakcija. SC-I pētījuma rezultāti norādīti 2. tabulā.

2.tabula. ACR atbildes reakcija pētījuma SC-I (% pacientu) 24.nedēļā

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg vienu reizi nedēļā + DMARD N=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 24. nedēļā	69,4%	73,4%
Svērtā starpība (95% TI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nedēļā	47,0%	48,6%
Svērtā starpība (95% TI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nedēļā	24,0%	27,9%
Svērtā starpība (95% TI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumabs.

a = protokolam atbilstošā pacientu populācija.

Pētījuma SC-I sākumā pacientiem subkutānās lietošanas un intravenozās lietošanas grupā vidējais slimības aktivitātes novērtējuma punktu skaits (*Disease Activity Score – DAS28*) bija attiecīgi 6,6 un 6,7. Pētījuma 24. nedēļā abās terapijas grupās tika novērota nozīmīga DAS28 samazināšanās par 3,5 (vidējā uzlabošanās), salīdzinot ar pētījuma sākumu, un DAS28 klīniskā remisija ($DAS28 < 2,6$) tika panākta līdzīgam pacientu procentuālajam īpatsvaram subkutānās lietošanas (38,4%) un intravenozās lietošanas (36,9%) grupā.

Radioloģiskā atbildes reakcija

Radioloģisko atbildes reakciju uz subkutāni lietotu RoActemra vērtēja dubultmaskētā, kontrolētā, daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar aktīvu RA (SC-II). Pētījumā SC-II izvērtēja pacientus ar vidēji smagu vai smagu aktīvu RA, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz pašreizējo reimatoloģisko terapiju, kuras sastāvā bija arī viens vai vairāki DMARD, un aptuveni 20% pacientu anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz vienu TNF inhibitoru. Pētījumā pacientiem bija jābūt vecākiem par 18 gadiem, ar aktīvu RA, kura diagnoze noteikta atbilstoši ACR kritērijiem, un pētījuma sākumā pacientiem bija vismaz 8 jutīgas un 6 pietūkušas locītavas. SC-II pētījumā 656 pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu RoActemra 162 mg subkutāni katru otro nedēļu vai placebo kombinācijā ar nebioloģisku DMARD.

SC-II pētījumā locītavu strukturālā bojājuma nomākšanu izvērtēja radioloģiski, un izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, izteica kā *van der Heijde* modificētā vidējā kopējā *Sharp* skalas vidējo kopējo novērtējuma punktu skaitu (mTSS). Pētījuma 24. nedēļā bija pierādīts strukturālā bojājuma nomākums, un pacientiem, kuri saņēma RoActemra subkutāni, radioloģiska slimības progresēšana bija nozīmīgi mazāka nekā placebo grupā (vidējais mTSS attiecīgi 0,62 un 1,23, $p=0,0149$ (*van Elteren*)). Šie rezultāti atbilda rezultātiem, kādi iegūti pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra intravenozi.

SC-II pētījuma 24. nedēļā pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra subkutāni katru otro nedēļu, ACR20 bija 60,9%, ACR50 39,8% un ACR70 19,7%, salīdzinot ar ACR20 31,5%, ACR50 12,3% un ACR70 5,0% placebo lietošanas gadījumā. Pacientiem vidējais DAS28 sākotnēji bija 6,7 subkutānās terapijas grupā un 6,6 placebo grupā. 24. nedēļā novēroja nozīmīgu DAS28 samazināšanos, salīdzinot ar sākotnējo – par 3,1 subkutānās terapijas grupā un par 1,7 placebo grupā – un $DAS28 < 2,6$ novēroja 32,0% pacientu subkutānās terapijas grupā un 4,0% pacientu placebo grupā.

Ar veselību un dzīves kvalitātes saistītie iznākumi

Pētījumā SC-I vidējā HAQ-DI samazināšanās no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai gan subkutāni lietotā, gan intravenozi lietotā tocilizumaba grupā bija 0,6. To pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā panākta klīniski nozīmīga HAQ-DI uzlabošanās (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienības) subkutāni (62,5%) un intravenozi (67,4%) lietotā grupā bija līdzīgs, un svērtā procentuālā īpatsvara starpība bija -2,3% (95% TI -8,1, 3,4). Vērtējot pēc SF-36, psihiskā komponenta

skalas vidējā starpība 24. nedēļā, salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija 6,22 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 6,54 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā, un arī fiziskā komponenta skalas izmaiņas bija līdzīgas – 9,49 subkutāni lietotā tocilizumaba grupā un 9,65 intravenozi lietotā tocilizumaba grupā.

SC-II pētījumā pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra subkutāni katru otro nedēļu, vidējā HAQ-DI samazināšanās līdz 24. nedēļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, bija nozīmīgi lielāka (0,4) nekā placebo grupā (0,3). Pacientu procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīniski nozīmīgu HAQ-DI samazināšanos 24. nedēļā (izmaiņas no sākotnējā stāvokļa $\geq 0,3$ vienībām), bija lielāks grupā, kurā RoActemra ievadīja subkutāni katru otro nedēļu, (58%) nekā placebo grupā (46,8%). SF-36 (garīgo un fizisko komponentu punktu skaita vidējās izmaiņas) bija nozīmīgi lielākas grupā, kurā RoActemra ievadīja subkutāni, (6,5 un 5,3) salīdzinot ar placebo (3,8 un 2,9).

Subkutāna lietošana

sJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums (WA28118) tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar sJIA, lai noteiktu atbilstošu s.c. RoActemra devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma RoActemra atbilstoši ķermeņa masai (ĶM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n=26), saņēma 162 mg RoActemra katru nedēļu (QW), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n=25), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 10 dienām (Q10D; n=8) vai ik pēc 2 nedēļām (Q2W; n=17) 52 nedēļas. No šī 51 pacienta 26 (51%) iepriekš nebija saņēmuši RoActemra, bet 25 (49%) bija saņēmuši RoActemra i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt RoActemra s.c.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka RoActemra s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāju, iepriekš ar TCZ neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus pacientiem, kuriem RoActemra i.v. terapija tika mainīta uz RoActemra s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

pJIA

Klīniskā efektivitāte

52 nedēļas ilgs, atklāts, daudzcentru FK/FD un drošuma pētījums tika veikts pediatriem pacientiem vecumā no 1 līdz 17 gadiem ar pJIA, lai noteiktu atbilstošu subkutānu RoActemra devu, kas nodrošinātu ar i.v. shēmu salīdzināmus FK/FD un drošuma rādītājus.

Pētījumam piemērotie pacienti saņēma tocilizuambu atbilstoši ķermeņa masai (ĶM); pacienti, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg (n = 25), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 2 nedēļām (Q2W), bet pacienti, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg (n = 27), saņēma 162 mg RoActemra ik pēc 3 nedēļām (Q3W) 52 nedēļas. No šiem 52 pacientiem 37 (71%) iepriekš nebija saņēmuši RoActemra, bet 15 (29%) bija saņēmuši RoActemra i.v. un, sākoties pētījumam, sāka saņemt RoActemra s.c.

RoActemra s.c. shēmas, lietojot 162 mg Q3W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 30 kg, un 162 mg Q2W pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 30 kg, nodrošina līdzīgu FK iedarbību un FD atbildes reakciju, lai būtu iespējams panākt tādas pašas efektivitātes un drošuma rādītājus kā ar apstiprinātajām RoActemra i.v. shēmām pacientiem ar pJIA.

Pētnieciskie efektivitātes rezultāti liecināja, ka RoActemra s.c. uzlaboja visus pētnieciskos efektivitātes rādītājus, tajā skaitā Juvenila artrīta slimības aktivitātes indeksa (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS*)-71 rādītāja mediānu, iepriekš ar RoActemra neārstētiem pacientiem un visā pētījuma laikā saglabāja JADAS-71 mediānu pacientiem, kuriem RoActemra i.v. terapija tika mainīta uz RoActemra s.c. terapiju, abās ķermeņa masas grupās (zem 30 kg un ≥ 30 kg).

Subkutāna lietošana

GCA

Klīniskā efektivitāte

Pētījums WA28119 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts, daudzcentru III fāzes pētījums pārākuma noteikšanai, kas tika veikts, lai vērtētu RoActemra efektivitāti un drošumu pacientiem ar GCA.

Divi simti piecdesmit viens (251) pacients ar pirmoreiz radušos GCA vai tā recidīvu tika iesaistīts pētījumā un iekļauts vienā no četrām ārstēšanas grupām. Pētījumu veidoja 52 nedēļas ilgs maskētais periods (1. daļa), kam sekoja 104 nedēļas ilgs nemaskēts pagarinājums (2. daļa). Otrās daļas mērķis bija raksturot ilgtermiņa drošumu un efektivitātes saglabāšanos pēc 52 nedēļas ilgas RoActemra terapijas, noskaidrot recidīvu rādītāju un nepieciešamību pēc RoActemra terapijas pēc 52 nedēļām, kā arī gūt ieskatu par RoActemra iespējamo ietekmi, ilgtermiņā samazinot nepieciešamību pēc steroidu lietošanas.

Divas subkutāni lietotas RoActemra devas (162 mg vienu reizi nedēļā un 162 mg katru otro nedēļu) tika salīdzinātas ar divām dažādām placebo kontroles grupām; pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1:1:1.

Visi pacienti saņēma pamatterapiju ar glikokortikoidiem (prednizonu). Visās RoActemra grupās un vienā no placebo grupām tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 26 nedēļu garumā, savukārt otrā placebo grupā tika izmantota iepriekš noteikta prednizona devas pakāpeniskas samazināšanas shēma 52 nedēļu laikā, kas bija veidota kā lielākā mērā atbilstoša standarta praksei.

Visās 4 ārstēšanas grupās glikokortikoīdu terapijas ilgums skrīninga posmā un pirms ārstēšanas uzsākšanas ar RoActemra (vai placebo) bija līdzīgs (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Glikokortikoīdu terapijas ilgums pētījuma WA 28119 skrīninga laikā

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Ilgums (dienas)				
Vidējais (SN)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediāna	42,0	41,0	41,0	42,0
Minimālais - Maksimālais	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

Tika sasniegts primārais vērtētais efektivitātes mērķa kritērijs – pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem RoActemra terapijas 52. nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, bija panākta noturīga remisija bez steroidu lietošanas, salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Tika sasniegts arī galvenais sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs; kas arī pamatojās uz pacientu procentuālo īpatsvaru, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, salīdzinot tocilizumabu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (4. tabula).

Statistiski nozīmīgi labāks ārstēšanas efekts par labu RoActemra salīdzinājumā ar placebo tika novērots vērtējot noturīgas remisijas panākšanu bez steroidu lietošanas 52. nedēļā, lietojot RoActemra kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, salīdzinājumā ar

placebo kombinācijā ar 26 nedēļas vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu.

Pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija panākta noturīga remisija, norādīts 4. tabulā.

Sekundārie mērķa kritēriji

Vērtējot laiku līdz pirmajam GCA uzliesmojumam, tika konstatēts nozīmīgi zemāks slimības uzliesmojuma risks vienu reizi nedēļā subkutāni lietota RoActemra grupā salīdzinājumā ar grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, kā arī katru otro nedēļu subkutāni lietota RoActemra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, kurā lietoja placebo un 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju (salīdzinājumā par nozīmīguma robežvērtību izmantota 0,01). Lietojot RoActemra devu vienu reizi nedēļā subkutāni, konstatēta arī klīniski nozīmīga slimības uzliesmojumu riska pazemināšanās salīdzinājumā ar placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju gan pacientiem, kuri iesaistījās pētījumā ar recidivējošu GCA, gan pacientiem ar pirmoreiz diagnosticētu slimību (4. tabula).

Kumulatīvā glikokortikoīdu deva

Kumulatīvā prednizona deva 52. nedēļā abās RoActemra devu grupās bija ievērojami mazāka nekā abās placebo grupās (4. tabula). Atsevišķā analizē pacientiem, kuri GCA uzliesmojuma ārstēšanai pirmo 52 nedēļu laikā saņēma ārpuskārtas prednizonu, prednizona kumulatīvā deva ievērojami variēja. Ārpuskārtas pacientiem grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, devas mediāna bija attiecīgi 3129,75 mg un 3847 mg. Abas šīs vērtības ir ievērojami zemākas nekā grupās, kurās lietoja placebo kombinācijā ar 26 vai 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu; šajās grupās atbilstošās vērtības bija attiecīgi 4023,5 mg un 5389,5 mg.

4. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā WA28119

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Primārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Galvenais sekundārais mērķa kritērijs				
Noturīga remisija (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52)				
Pacienti ar atbildes reakciju 52. nedēļā, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Nekoriģēta procentuālā īpatsvara atšķirība (99,5% TI)	N/P	N/P	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Citi sekundārie mērķa kritēriji				
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (tocilizumaba grupa salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar slimības recidīvu; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) RK (99% TI)	N/P	N/P	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Laiks līdz pirmajam GCA uzliesmojumam ¹ (pacienti ar pirmoreiz konstatētu slimību; tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52) RA (99% TI)	N/P	N/P	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulatīvā glikokortikoīdu deva (mg)</i>				
<i>mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 26²)</i>	3296,00	N/P	1862,00*	1862,00*
<i>mediāna 52. nedēļā (tocilizumaba grupas salīdzinājumā ar placebo + 52²)</i>	N/P	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=50	Placebo + 52 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=51	RoActemra 162 mg s.c. vienu reizi nedēļā + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=100	RoActemra 162 mg s.c. katru otro nedēļu + 26 nedēļas ilga prednizona terapija, pakāpeniski samazinot devu N=49
Pētnieciskie mērķa kritēriji				
Ikgadējais recidīvu rādītājs, 52. nedēļā [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Vidējā vērtība (SN)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001.

** p<0,005 (nozīmīguma robežvērtība pārākuma primārajam un galvenajiem sekundārajiem testiem).

*** Aprakstošā p vērtība <0,005

**** **Uzliesmojums: GCA pazīmju vai simptomu recidīvs un/vai EGĀ ≥30 mm/h** – palielināta nepieciešamā prednizona deva.

Remisija: nav uzliesmojuma un CRO normalizējas.

Stabila remisija: remisija no 12. nedēļas līdz 52. nedēļas –pacientiem jāievēro protokolā noteikto pakāpenisko prednizona devas samazināšanu.

¹ Analīze par laiku (dienās) no klīniskās remisijas līdz pirmajam slimības uzliesmojumam.

² p vērtības noteiktas, izmantojot neparametrisko datu *Van Elteren* analīzi.

[§] statistiskā analīze nav veikta.

N/P = nav piemērojams.

RA = riska attiecība.

TI = ticamības intervāls.

Ar dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Pētījumā WA28119 SF-36 rezultāti tika sadalīti fiziskās un garīgās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaitā (attiecīgi FKS un GKS). Grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, bija lielākas FKS vidējās izmaiņas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 4,10 un 2,76] nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām; -0,28, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām; -1,49], lai gan statistiski ticama atšķirība (p=0,0024) bija tikai starp grupu, kurā lietoja RoActemra kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un grupu, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu (5,59, 99% TI: 8,6; 10,32). Attiecībā uz GKS grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, vidējās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai [attiecīgi 7,28; 6,12] bija lielākas nekā grupā, kurā lietoja placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [2,84] (lai gan atšķirības nebija statistiski ticamas [lietošana vienu reizi nedēļā, p=0,0252; lietošana katru otro nedēļu, p=0,1468]), un līdzīgas kā grupā, kurā lietoja placebo apvienojumā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu [6,67].

Vispārējā slimības aktivitāte pacienta vērtējumā tika novērtēta, izmantojot 0-100 mm vizuālo analogu skalu (VAS). Pacienta vispārējās VAS vidējās izmaiņas 52. nedēļā bija mazākas (uzrādot izteiktāku uzlabošanos) [attiecīgi -19,0 -25,3] grupās, kurās RoActemra lietoja vienu reizi nedēļā un katru otro nedēļu, nekā abās placebo grupās [placebo kombinācijā ar 26 nedēļām -3,4, placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -7,2], lai gan statistiski nozīmīga atšķirība bija konstatējama tikai starp grupu, kurā RoActemra lietoja katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu prednizona terapiju, pakāpeniski samazinot devu, un placebo grupām [placebo kombinācijā ar 26 nedēļas ilgu terapiju, samazinot devu, p=0,0059, un placebo kombinācijā ar 52 nedēļas ilgu terapiju, pakāpeniski samazinot devu p=0,0081].

Visām grupām aprēķināja FACIT – noguruma rādītāju izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai. Vidējās [SN] novērtējuma punktu skaita izmaiņas bija šādas: RoActemra vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām 5,61 [10,115], RoActemra katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām 1,81 [8,836], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām 0,26 [10,702] un placebo kombinācijā ar 52 nedēļām -1,63 [6,753].

EQ5D novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai RoActemra vienu reizi nedēļā kombinācijā ar 26 nedēļām grupā bija 0,10 [0,198], RoActemra katru otro nedēļu kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,05 [0,215], placebo kombinācijā ar 26 nedēļām grupā - 0,07 [0,293], bet placebo kombinācijā ar 52 nedēļām grupā - 0,02 [0,159].

Augstāki FACIT noguruma un EQ5D novērtējuma punkti norāda uz uzlabošanu.

Intravenoza lietošana

RA

Klīniskā efektivitāte

RoActemra efektivitāti RA pazīmju un simptomu mazināšanā vērtēja piecos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru pētījumos. I - V pētījumā iekļāva ≥ 18 gadus vecus pacientus ar aktīvu RA, kuriem diagnoze noteikta atbilstoši Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas (ACR) kritērijiem un kuriem pētījuma sākumā bija vismaz astoņas jutīgas un sešas pietūkušas locītavas.

I pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā. II, III un V pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar MTX salīdzinājumā ar placebo un MTX. IV pētījumā RoActemra ievadīja intravenozi ik pēc 4 nedēļām kombinācijā ar citiem DMARD salīdzinājumā ar placebo un citiem DMARD. Primārais mērķa kritērijs visiem pieciem pētījumiem bija pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR 20 atbildes reakciju 24. nedēļā.

I pētījumā novērtēja 673 pacientus, kuri nebija ārstēti ar MTX sešus mēnešus pirms randomizācijas un kuriem nebija pārtraukta iepriekšēja MTX terapija klīniski nozīmīgas toksiskas iedarbības vai atbildes reakcijas trūkuma dēļ. Lielākā daļa pacientu (67%) iepriekš ar MTX nebija ārstēti. Ik pēc četrām nedēļām monoterapijas veidā lietoja RoActemra devu 8 mg/kg. Salīdzinošajā grupā lietoja MTX reizi nedēļā (deva titrēta no 7,5 mg līdz maksimāli 20 mg nedēļā astoņu nedēļu laikā).

II pētījumā, divus gadus ilgā pētījumā ar plānotām analizēm 24., 52. un 104. nedēļā, novērtēja 1196 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām maskētas terapijas veidā 52 nedēļas kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā). Pēc 52. nedēļas visi pacienti varēja saņemt nemaskētu ārstēšanu ar 8 mg/kg RoActemra devām. 86% pacientu, kuri pabeidza pētījumu un sākotnēji bija randomizēti placebo un MTX saņemšanai, 2. gadā nemaskēti saņēma 8 mg/kg RoActemra devas. Primārais mērķa kritērijs 24. nedēļā bija pacientu daļa, kas sasniedza ACR 20 atbildi. 52. un 104. nedēļā papildus vērtētie primārie mērķa kritēriji bija locītavu bojājuma novēršana un fiziskās funkcijas uzlabošanās.

III pētījumā vērtēja 623 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz MTX. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

IV pētījumā vērtēja 1220 pacientus, kuriem bija nepietiekama atbildes reakcija uz lietoto reimatoloģisko terapiju, tajā skaitā vienu vai vairākiem DMARD. RoActemra 8 mg/kg devu vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilām DMARD devām.

V pētījumā novērtēja 499 pacientus, kuriem bija nepietiekama klīniskā atbildes reakcija uz vienu vai vairākiem TNF antagonistu terapijas līdzekļiem vai to nepanesamību. TNF antagonistu lietošanu pārtrauca pirms randomizācijas. RoActemra 4 vai 8 mg/kg devas vai placebo ievadīja ik pēc četrām nedēļām kombinācijā ar stabilu MTX devu (10 mg līdz 25 mg nedēļā).

Klīniskā atbildes reakcija

Visos pētījumos ar 8 mg/kg RoActemra devām ārstētiem pacientiem bija statistiski nozīmīgi lielāka ACR 20, 50, 70 atbildes reakcijas sastopamība pēc 6 mēnešiem salīdzinājumā ar kontroles grupu (5. tabula). I pētījumā pierādīja RoActemra 8 mg/kg pārākumu pār aktīvo salīdzināmo līdzekli MTX.

Ārstēšanas ietekme pacientiem bija līdzīga, neatkarīgi no reimatoīdā faktora statusa, vecuma, dzimuma, rases, iepriekš lietoto ārstēšanas līdzekļu skaita vai slimības stāvokļa. Laiks līdz iedarbības

sākumam bija neliels (tā sākās jau 2. nedēļā), un atbildes reakcijas apjoms turpināja palielināties līdz ar ārstēšanas ilgumu. Nepārtrauktu ilgstošu atbildes reakciju novēroja 3 gadus notiekošos atklātos I-V pētījuma pagarinājumos.

Ar RoActemra 8 mg/kg ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu visu atsevišķo ACR atbildes reakcijas komponentu uzlabošanu, kas ietver jutīgu un pietūkušo locītavu skaitu; pacienta un ārsta vispārējo slimības novērtējumu; invaliditātes indeksa punktu skaitu; sāpju novērtēšanu un CRO salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņem placebo un MTX vai citus DMARD visos pētījumos.

I – V pētījumā iekļautajiem pacientiem pirms terapijas sākuma vidējais slimības aktivitātes vērtējuma punktu skaits (pēc DAS28 metodes) bija 6,5 – 6,8 salīdzinājumā ar kontroles grupas pacientiem (1,3 – 2,1). Ar RoActemra ārstētajiem pacientiem novēroja nozīmīgu pēc DAS28 veiktā vērtējuma punktu skaita samazinājumu (par 3,1 – 3,4) salīdzinājumā ar stāvokli pirms terapijas sākuma. Pacientu īpatsvars, kas, vērtējot pēc DAS28, pēc 24 nedēļām sasniedza klīnisku remisiju (pēc DAS28 iegūto punktu skaitu < 2,6), bija ievērojami lielāks pacientiem, kuri saņēma RoActemra (28 – 34%) nekā kontroles pacientu grupā (1 – 12% pacientu). II pētījumā pēc 104 nedēļām DAS28 < 2,6 sasniedza 65% pacientu, salīdzinot ar 48% pacientu pēc 52 nedēļām un 33% pacientu pēc 24 nedēļām.

II, III un IV pētījumu apvienotā analīzē pacientu īpatsvars, kas sasniedza ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 59% salīdzinājumā ar 50%, 37% salīdzinājumā ar 27%, 18% salīdzinājumā ar 11%) RoActemra 8 mg/kg plus DMARD terapijas grupā nekā RoActemra 4 mg/kg plus DMARD grupā (p< 0,03). Līdzīgi pacientu īpatsvars, kas sasniedza DAS 28 remisiju (DAS 28<2,6) bija nozīmīgi lielāks (attiecīgi 31% salīdzinājumā ar 16%) pacientiem, kuri saņēma RoActemra 8 mg/kg un DMARD nekā pacientiem, kuri saņēma 4 mg/kg RoActemra un DMARD (p<0,0001).

5. tabula. ACR atbildes reakcija placebo / MTX / DMARD kontrolētos pētījumos (% pacientu)

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

TCZ - Tocilizumabs.

MTX - Metotreksāts.

PBO - Placebo.

DMARD - Slimības gaitu modificējošie pretreimatisma līdzekļi.

** - p<0,01, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.

*** - p<0,0001, TCZ salīdzinājumā ar PBO + MTX/DMARD.

Nozīmīga klīniska atbildes reakcija

Pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas ar RoActemra un MTX 14% pacientu sasniedza nozīmīgu klīnisku atbildes reakciju (atbildes reakcijas vērtējums pēc ACR70 saglabājās 24 nedēļas vai ilgāk).

Rentgenogrāfiskā atbildes reakcija

II pētījumā pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz MTX strukturālā locītavu bojājuma nomāksana tika novērtēta rentgenogrāfiski un izteikta kā modificētā Sharp vērtējuma un tā komponentu, erozijas vērtējuma un locītavu spraugas sašaurinājuma vērtējuma, izmaiņas. Pacientiem,

kuri saņem RoActemra, salīdzinājumā ar kontroles grupu pierādīja locītavu strukturālā bojājuma nomākumu ar nozīmīgi mazāku rentgenoloģisko progresēšanu (6. tabula).

II pētījuma nemaskētā pagarinājuma laikā ar RoActemra un MTX ārstēto pacientu strukturālā locītavu bojājumu progresēšanas ātruma samazināšanās saglabājās arī terapijas otrajā gadā. 8 mg/kg RoActemra devu un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, salīdzinot ar placebo un MTX saņemšanai randomizētajiem pacientiem, 104. nedēļā vidējais novērtējuma punktu skaits pēc *Sharp-Genant* bija ievērojami mazāks ($p < 0,0001$).

6. tabula. Vidējās rentgenoloģiskās pārmaiņas 52 nedēļu laikā II pētījumā

	PBO + MTX (+TCZ no 24. nedēļas) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Kopējais <i>Sharp-Genant</i> vērtējums	1,13	0,29*
Erozijas vērtējums	0,71	0,17*
LSS vērtējums	0,42	0,12**

PBO - placebo.

MTX - metotreksāts.

TCZ - tocilizumabs.

LSS - locītavas spraugas sašaurināšanās.

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

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

Salīdzinot ar 67% pacientu ($n = 290$), kurus ārstēja ar placebo un MTX, pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas ar RoActemra un MTX locītavu struktūras bojājumi neprogresēja 85% pacientu ($n = 348$), kas definēts kā izmaiņas kopējā *Sharp* novērtējuma punktu skaitā par 0 vai mazāk ($p \leq 0,001$). Šie rezultāti saglabājās nemainīgi arī pēc 2 gadus ilgas ārstēšanas (83%; $n = 353$). Deviņdesmit trīs procentiem (93%, $n = 271$) pacientu laikā starp 52. un 104. nedēļu slimība neprogresēja.

Ar veselību un dzīves kvalitāti saistītie iznākumi

Ar RoActemra ārstētie pacienti ziņoja par visu pacienta novērtēto iznākumu (Veselības novērtēšanas anketas-invaliditātes indeksa (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; HAQ-DI), īso formu-36 un funkcionālo vērtējumu hroniskas slimības terapijas laikā vērtējuma uzlabošanās. Ar RoActemra ārstētiem pacientiem novēroja statistiski nozīmīgu pēc HAQ-DI iegūtā rezultāta uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD ārstētiem pacientiem. II pētījuma nemaskētā perioda laikā fizisko funkciju uzlabošanās saglabājās līdz 2 gadiem. Pēc 52 nedēļām grupā, kas saņēma 8 mg/kg RoActemra devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas bija -0,58, salīdzinot ar -0,39 grupā, kas saņēma placebo un MTX. Grupā, kas saņēma 8 mg/kg RoActemra devas un MTX, vidējās HAQ-DI novērtējuma izmaiņas (-0,61) saglabājās pēc 104 nedēļām.

Hemoglobīna līmenis

24. nedēļā, lietojot RoActemra, novērota statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$) hemoglobīna līmeņa uzlabošanās salīdzinājumā ar DMARD. Vidējais hemoglobīna līmenis palielinājās 2. nedēļā un saglabājās normas robežās līdz 24. nedēļai.

Tocilizumabs salīdzinājumā ar adalimumabu monoterapijā

Pētījumā VI (WA19924), kas bija 24 nedēļas ilgs dubultmaskēts pētījums, kurā RoActemra monoterapiju salīdzināja ar adalimumaba monoterapiju, novērtēja 326 pacientus ar RA, kuri nepanesa MTX vai kuriem turpmāka ārstēšana ar MTX bija uzskatāma par nepiemērotu (tajā skaitā personas, kurām bija neatbilstoša atbildes reakcija uz MTX). RoActemra grupas pacientiem lietoja RoActemra (8 mg/kg) intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi četrās nedēļās (q4w) un subkutānas (s.c.) placebo injekcijas reizi divās nedēļās (q2w). Adalimumaba grupas pacientiem lietoja adalimumabu (40 mg) s.c. injekciju veidā reizi divās nedēļās un i.v. placebo infūzijas reizi četrās nedēļās.

Vērtējot slimības aktivitātes kontrolēšanu no pētījuma sākumam līdz 24. nedēļai, proti, DAS28 izmaiņas kā primāro mērķa kritēriju un visus sekundāros mērķa kritērijus, salīdzinot ar adalimumabu, RoActemra konstatēja labāku iedarbību, kas bija statistiski nozīmīga (7. tabula).

7. tabula. Pētījuma VI (WA19924) efektivitāti raksturojošie rezultāti

	ADA + placebo (i.v.) N = 162	TCZ + placebo (s.c.) N = 163	p vērtība ^(a)
Primārais mērķa kritērijs — vidējās izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu			
DAS28 (korigēta vidējā vērtība)	-1,8	-3,3	
Korigētās vidējās vērtības atšķirība (95% TI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Sekundārie mērķa kritēriji — pacientu procentuālais daudzums 24. nedēļā, kuriem bija atbildes reakcija^(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 atbildes reakcija, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 atbildes reakcija, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 atbildes reakcija, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap vērtība visiem mērķa kritērijiem ir koriģēta pēc RA reģiona un RA ilguma, un visiem pastāvīgajiem kritērijiem — papildus pēc sākotnējās vērtības.

^bDatu trūkuma gadījumā tika pieņemts, ka atbildes reakcijas nav. Daudzveidība kontrolēta, izmantojot Bonferroni-Holm procedūru.

Kopējais klīnisko blakusparādību profils RoActemra un adalimumabam bija līdzīgs. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs tādu pacientu īpatsvars, kuriem radās nopietnas blakusparādības (RoActemra — 11,7%, adalimumabs — 9,9%). RoActemra grupā nevēlamo blakusparādību veidi atbilda zināmām RoActemra drošuma īpašībām, un tika ziņots, ka nevēlamo blakusparādību biežums bija līdzīgs 1. tabulā minētam biežumam. RoActemra grupā bija lielāka infekciju un infestāciju sastopamība (48%, salīdzinot ar 42%), bet neatšķirās nopietnu infekciju sastopamība (3,1%). Abas pētījuma terapijas ietvēra līdzīgas laboratorisko drošuma rādītāju izmaiņas (neitrofilo leukocītu un trombocītu skaita samazināšanās, ALAT, ASAT un lipīdu līmeņa paaugstināšanās), lai gan RoActemra salīdzinājumā ar adalimumabu bija saistīts ar lielāku izmaiņu nozīmīgumu un izteiktu patoloģiju biežumu. Četriem pacientiem RoActemra grupā (2,5%) un diviem pacientiem adalimumaba grupā (1,2%) radās 3. vai 4. pakāpei pēc CTC klasifikācijas atbilstoša neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās. Vienpadsmit pacientiem RoActemra grupā (6,8%) un pieciem pacientiem adalimumaba grupā (3,1%) radās ALAT līmeņa paaugstināšanās, kas atbilda 2. vai augstākai pakāpei pēc CTC klasifikācijas. ZBL līmeņa vidējā paaugstināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 0,64 mmol/l (25 mg/dl) RoActemra grupas pacientiem un 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumaba grupas pacientiem. RoActemra grupā novērotais drošums atbilda zināmajam RoActemra drošuma profilam, un jaunas vai neparedzētas nevēlamās blakusparādības netika novērotas (skatīt 1. tabulu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

RoActemra farmakokinētikai raksturīga nelineāra eliminācija, kas ir lineāra klīrensa un *Michaelis-Menten* eliminācijas kombinācija. RoActemra eliminācijas nelineārā daļa izraisa vairāk nekā devai proporcionālu kopējās iedarbības pieaugumu. Laika gaitā RoActemra farmakokinētiskie rādītāji nemainās. Tā kā kopējais klīrenss ir atkarīgs no RoActemra koncentrācijas serumā, arī RoActemra pusperiods ir atkarīgs no koncentrācijas un variē atkarībā no koncentrācijas serumā līmeņa. Populācijas farmakokinētikas analīzes visās līdz šim testētajās pacientu populācijās liecina, ka nepastāv sakarība starp šķietamo klīrensu un antivielu pret zālēm klātbūtni.

RA

Intravenoza lietošana

RoActemra farmakokinētiku noteica, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi datu bāzei, kurā iekļauti 3552 RA slimnieki, kuri ārstēti ar vienu stundu ilgu 4 vai 8 mg/kg RoActemra infūziju ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas vai ar 162 mg subkutāni ievadītu RoActemra vienu reizi nedēļā vai katru otro nedēļu 24 nedēļas.

Lietojot 8 mg/kg RoActemra ik pēc 4 nedēļām, iegūti šādi dati: (paredzamais vidējais \pm SN): tocilizumaba līdzsvara stāvoklī zemlīknes laukums (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimālā koncentrācija (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ un maksimālā koncentrācija (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$, un AUC un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija neliela, attiecīgi 1,32 un 1,09. Akumulācijas pakāpe bija lielāka C_{\min} (2,49), kas bija paredzams, ņemot vērā nelineārā klīrensa apjomu pie mazākas koncentrācijas. C_{\max} , AUC un C_{\min} līdzsvara koncentrāciju sasniedza attiecīgi pēc pirmās lietošanas, pēc 8 un 20 nedēļām. RoActemra AUC, C_{\min} un C_{\max} vērtības palielinājās, palielinoties pacientu ķermeņa masai. Ja pacienta ķermeņa masa bija ≥ 100 kg, paredzētās RoActemra AUC, C_{\min} un C_{\max} vidējās vērtības (\pm SN) līdzsvara koncentrācijas apstākļos bija attiecīgi $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ un $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, kas bija lielākas par vidējām vērtībām augstākminētā zāļu iedarbībai pakļauto pacientu populācijā (t.i. visām ķermeņa masām). Lielākas iedarbības intensitātes gadījumā devas/atbildes reakcijas attiecības līkne izlīdzinās, kā rezultātā pēc katra RoActemra koncentrācijas paaugstināšanās šo tā efektivitāte palielinās mazāk, tādēļ attiecībā uz pacientiem, kuri ārstēti ar RoActemra devām, kas lielākas par 800 mg, klīniski nozīmīga efektivitātes palielināšanās nav pierādīta. Tādēļ vienas infūzijas laikā ievadīt RoActemra devas, kas lielākas par 800 mg, nav ieteicams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

RA slimniekiem centrālais izkļiedes tilpums bija 3,72, perifēriskais izkļiedes tilpums bija 3,35, un kopējais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā bija 7,07.

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas RoActemra tiek pakļauts divfāziskai eliminācijai no asinsrites. RoActemra kopējais klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas un ir lineārā un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika aprēķināts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 9,5 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir liela nozīme mazas RoActemra koncentrācijas gadījumā. Kad nelineārā klīrensa izvadceļš ir piesātināts, lielākas RoActemra koncentrācijas gadījumā klīrensu nosaka galvenokārt lineārais klīrenss.

RoActemra eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija atkarīgs no koncentrācijas. Līdzsvara stāvoklī pēc 8 mg/kg devas lietošanas ik pēc 4 nedēļām efektīvais $t_{1/2}$ samazinājās, samazinoties koncentrācijai, dozēšanas intervālā 18 – 6 dienas.

Linearitāte

RoActemra farmakokinētiskie rādītāji laika gaitā nemainījās. Lietojot 4 un 8 mg/kg devu ik pēc 4 nedēļām, novēroja vairāk nekā devai proporcionālu zemlīknes laukuma (AUC) un C_{\min} palielināšanos. C_{\max} palielinājās proporcionāli devai. Līdzsvara apstākļos paredzamais AUC un C_{\min} 8 mg/kg devai bija attiecīgi 3,2 un 30 reizes lielāks nekā 4 mg/kg devai.

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētiku noteica ar populācijas farmakokinētikas analīzes palīdzību datu bāzē, kurā iekļauti dati par 3552 RA slimniekiem, kuri tocilizumabu lietojuši pa 162 mg subkutāni reizi nedēļā, 162 mg subkutāni katru otro nedēļu un pa 4 vai 8 mg/kg intravenozi ik pēc 4 nedēļām 24 nedēļas ilgi.

Laika gaitā RoActemra farmakokinētiskie raksturlielumi nemainījās. RoActemra lietošanai 162 mg reizi nedēļā prognozētā vidējā (\pm SN) līdzsvara AUC_{1nedēļa}, C_{\min} un C_{\max} bija attiecīgi 7970 ± 3432 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$ un $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. AUC, C_{\min} un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 6,32, 6,30 un 5,27. AUC, C_{\min} un C_{\max} līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām.

RoActemra lietošanai 162 mg katru otro nedēļu prognozētā vidējā (\pm SN) līdzsvara $AUC_{2\text{nedēļas}}$, C_{\min} un C_{\max} bija attiecīgi $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ un $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. AUC , C_{\min} un C_{\max} akumulācijas pakāpe bija attiecīgi 2,67, 6,02 un 2,12. AUC un C_{\min} līdzsvars tika sasniegts pēc 12 nedēļām, savukārt C_{\max} līdzsvars – pēc 10 nedēļām.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas lietošanas RA slimniekiem laiks līdz maksimālai RoActemra koncentrācijai serumā bija 2,8 dienas. Subkutāni lietojamās zāļu formas biopieejamība bija 79%.

Eliminācija

Subkutānas lietošanas gadījumā pacientiem ar RA no koncentrācijas atkarīgais šķietamais līdzsvara $t_{1/2}$ ir līdz 12 dienas, lietojot 162 mg devu reizi nedēļā, un 5 dienas, lietojot 162 mg devu katru otro nedēļu.

sJIA

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētika pacientiem ar sJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 140 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. katru nedēļu (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

Pieejami ierobežoti dati par iedarbību pēc RoActemra subkutānas ievadīšanas pacientiem ar sJIA, kuri bija jaunāki par 2 gadiem un kuru ķermeņa masa bija mazāka par 10 kg.

Pacientiem ar sJIA ķermeņa masai RoActemra lietošanas laikā jābūt vismaz 10 kg (skatīt 4.2. apakšpunktu).

8. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar sJIA

RoActemra FK rādītājs	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W zem 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{vidējā}}$ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulācija, C_{\max}	3,66	1,88
Akumulācija, C_{\min}	4,39	3,21
Akumulācija, $C_{\text{vid.}}$ vai AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 nedēļa vai 2 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg QW, gan Q2W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar sJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar sJIA bija 95%.

Izkliede

Pediatriiskajiem pacientiem ar sJIA centrālais izkļiedes tilpums bija 1,87 l, bet perifēriskais izkļiedes tilpums bija 2,14 l, kā rezultātā izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,01 l.

Eliminācija

Kopējais tocilizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un pediatriiskajiem pacientiem ar sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu tas

bija 5,7 ml/h. Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais RoActemra $t_{1/2}$ pacientiem ar sJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 14 dienām, gan lietojot 162 mg QW, gan Q2W shēmu.

pJIA

Subkutāna lietošana

RoActemra farmakokinētika pacientiem ar pJIA raksturota populācijas farmakokinētikas analīzē, kurā piedalījās 237 pacienti, kuri saņēma 8 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg), 10 mg/kg i.v. ik pēc 4 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg), 162 mg s.c. ik pēc 2 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu ≥ 30 kg) vai 162 mg s.c. ik pēc 3 nedēļām (pacienti ar ķermeņa masu zem 30 kg).

9. tabula. FK rādītāju prognozētās vidējās vērtības \pm SN līdzsvara stāvoklī pēc s.c. ievadīšanas pacientiem ar pJIA

RoActemra FK rādītājs	162 mg Q2W, ≥ 30 kg	162 mg Q3W zem 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} (μ g/ml)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{vid} (μ g/ml)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akumulācija, C_{max}	1,72	1,32
Akumulācija, C_{min}	3,58	2,08
Akumulācija, C_{vid} vai AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 nedēļas vai 3 nedēļas abām s.c. shēmām.

Pēc i.v. lietošanas aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai, lietojot devu 10 mg/kg ($K_M < 30$ kg), vai līdz 16. nedēļai, lietojot devu 8 mg/kg ($K_M \geq 30$ kg). Pēc s.c. lietošanas gan ar 162 mg Q2W, gan Q3W shēmu aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa tika sasniegts līdz 12. nedēļai.

Uzsūkšanās

Pēc s.c. lietošanas pacientiem ar pJIA uzsūkšanās pusperiods bija aptuveni 2 dienas, un s.c. zāļu formas biopieejamība pacientiem ar pJIA bija 96%.

Izkliede

Pediatrikajiem pacientiem ar pJIA centrālais izklijes tilpums bija 1,97 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 2,03 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 4,0 l.

Eliminācija

Populācijas farmakokinētikas analīzē ar pacientiem, kuriem bija pJIA, konstatēta ar auguma izmēru saistīta ietekme uz lineāro klīrensu, tāpēc jāņem vērā lietošana, pamatojoties uz auguma izmēru un ķermeņa masu (skatīt 9. tabulu).

Pēc subkutānas ievadīšanas efektīvais RoActemra $t_{1/2}$ pacientiem ar pJIA zāļu lietošanas laikā līdzsvara stāvoklī ir līdz 10 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg (162 mg s.c. Q3W), un līdz 7 dienām pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W). Pēc intravenozas ievadīšanas toclizumaba eliminācija no asinsrites notiek divās fāzēs. Kopējais toclizumaba klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā raksturlielums populācijas farmakokinētikas analīzē, un tas bija 6,25 ml/h. No koncentrācijas atkarīgajam nelineārajam klīrensam ir svarīga nozīme, ja ir zema toclizumaba koncentrācija. Tiklīdz nelineārais ceļš ir piesātinājies, pie augstākas toclizumaba koncentrācijas klīrensu galvenokārt nosaka lineārais klīrenss.

GCA

Subkutāna lietošana

RoActemra FK pacientiem ar GCA noteikta, izmantojot populācijas FK modeli no analīzes datu kopas, kurā bija ietverti dati par 149 pacientiem ar GCA, kuriem šīs zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā subkutāni vai devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu. Izveidotā modeļa struktūra bija identiska kā iepriekš izveidotam populācijas FK modelim, pamatojoties uz datiem par pacientiem ar RA (skatīt 10. tabulu).

10. tabula. Prognozētā vidējā vērtība ± FK rādītāji līdzsvara stāvoklī pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA (SN)

Tocilizumaba FK rādītāji	Subkutāni ievadīts	
	162 mg katru otro nedēļu	162 mg reizi nedēļā
C _{max} . (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{zemākā} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{vid} . (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akumulācija, C _{max} .	2,18	8,88
Akumulācija, C _{zemākā}	5,61	9,59
Akumulācija, C _{vid} . vai AUC _τ *	2,81	10,91

*τ = attiecīgi 2 nedēļas vai 1 nedēļa abām s.c. shēmām.

Līdzsvara stāvokļa līkne pēc RoActemra lietošanas reizi nedēļā bija tikpat kā nemainīga, ar pavisam nelielām svārstībām starp zemākajām un maksimālajām vērtībām, turpretī, lietojot RoActemra katru otro nedēļu, bija ievērojamas svārstības. Aptuveni 90% no līdzsvara stāvokļa (AUC_τ) bija sasniegti līdz 14. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru otro nedēļu, un līdz 17. nedēļai grupā, kurā zāles lietoja katru nedēļu.

Pamatojoties uz pašreizējo FK raksturojumu, šajā populācijā ir vērojama par 50% augstāka RoActemra koncentrācija attiecībā pret vidējām koncentrācijām lielā RA populācijas datu kopā. Šādu atšķirību iemesls nav zināms. FK atšķirības nav saistītas ar izteiktām FD raksturlielumu atšķirībām, un tāpēc to klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Pacientiem ar GCA, augstāka iedarbība novērota tiem pacientiem, kuriem ir mazāka ķermeņa masa. Grupā, kurā zāles lietoja devā 162 mg reizi nedēļā, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 51% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Lietojot zāles devā 162 mg subkutāni katru otro nedēļu, pacientiem ar ķermeņa masu zem 60kg līdzsvara koncentrācija C_{avg} bija par 129% augstāks, salīdzinot ar pacientiem ar ķermeņa masu no 60 līdz 100kg. Ir ierobežoti dati par pacientiem ar ķermeņa masu virs 100kg (n=7).

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas pacientiem ar GCA uzsūkšanās t_{1/2} bija aptuveni 4 dienas. Subkutānās zāļu formas biopieejamība bija 0,8. T_{max} mediāna bija 3 dienas pēc RoActemra lietošanas reizi nedēļā un 4,5 dienas pēc tocilizumaba lietošanas katru otro nedēļu.

Izkliede

Pacientiem ar GCA centrālais izklijes tilpums bija 4,09 l, bet perifēriskais izklijes tilpums bija 3,37 l, kā rezultātā izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī bija 7,46 l.

Eliminācija

Kopējais RoActemra klīrenss bija atkarīgs no koncentrācijas, un to veido lineārā klīrensa un nelineārā klīrensa summa. Lineārais klīrenss tika noteikts kā rādītājs populācijas farmakokinētikas analīzē, un pacientiem ar GCA tas bija 6,7 ml/h.

Pacientiem ar GCA RoActemra efektīvais $t_{1/2}$ līdzsvara fāzē bija no 18,3 līdz 18,9 dienām, ja 162 mg lietoja reizi nedēļā, un no 4,2 līdz 7,9 dienām, ja 162 mg lietoja katru otro nedēļu. Ja bija augsta koncentrācija serumā, kad kopējā RoActemra klīrensā dominē lineārais klīrenss, pēc prognozējamiem populācijas rādītājiem noteiktais efektīvais $t_{1/2}$ bija aptuveni 32 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: formāli pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz RoActemra farmakokinētiku nav veikti. Lielākai daļai pacientu RA un GCA populācijas farmakokinētikas analīzē bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi. Viegli nieru darbības traucējumi (prognozējamais kreatinīna klīrenss pēc *Cockcroft-Gault* formulas) neietekmēja RoActemra farmakokinētiku.

Aptuveni trešdaļai pacientu GCA pētījuma sākumā bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi (aprēķinātais kreatinīna klīrenss 30-59 ml/min). Šiem pacientiem nekonstatēja ietekmi uz RoActemra kopējo iedarbību.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Aknu darbības traucējumi: formāli pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz RoActemra farmakokinētiku nav veikti.

Vecums, dzimums un etniskā piederība: populācijas farmakokinētikas analīze RA un GCA slimniekiem liecināja, ka vecums, dzimums un rase neietekmē RoActemra farmakokinētiku.

Rezultāti, kas iegūti, analizējot tocilizumaba FK sJIA vai pJIA slimnieku populācijā, apstiprina, ka ķermeņa lielums ir vienīgais līdzvērtīgais mainīgais, kam raksturīga jūtama ietekme uz RoActemra farmakokinētiku, ieskaitot elimināciju un uzsūkšanos, tāpēc jāapsver zāļu dozēšana pēc ķermeņa masas lieluma (skatīt 8. un 9. tabulu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumi netika veikti, jo netiek uzskatīts, ka IgG1 monoklonālām antivielām piemīt kancerogēna potenciāls.

Pieejamie neklīniskie dati liecināja par IL-6 veicinošo ietekmi uz ļaundabīgo audzēju progresēšanu un apoptozes rezistenci dažādiem vēža veidiem. Šie dati neliecina par nozīmīgu vēža attīstības sākšanās un progresēšanas risku RoActemra terapijas laikā. Turklāt 6 mēnešus ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā makaka sugas pērtiķiem vai pelēm ar IL-6 trūkumu proliferatīvus bojājumus nekonstatēja.

Pieejamie neklīniskie dati neliecina par ietekmi uz auglību, lietojot RoActemra. Hroniskas toksicitātes pētījumā ar makaka sugas pērtiķiem nenovēroja ietekmi uz endokrīni aktīviem un reproduktīvās sistēmas orgāniem, un pelēm ar IL-6 trūkumu reproduktīvā veikspēja netika ietekmēta. Lietojot tocilizumabu makaka sugas pērtiķiem agrīnā grūsnības laikā, nekonstatēja tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz grūsnību vai embrija-augļa attīstību. Tomēr lielas sistēmiskas iedarbības gadījumā (> 100 x lielāka iedarbība par iedarbību cilvēkam) 50 mg/kg dienas devas grupā novēroja nelielu aborta/embrija-augļa nāves gadījumu skaita palielināšanos, salīdzinot ar placebo un citām mazas devas grupām. Lai gan šķiet, ka IL-6 nav kritiski nozīmīgs citokīns augļa augšanai vai mātes/augļa mijiedarbības imunoloģiskai kontrolei, šīs atrades saistību ar RoActemra nevar izslēgt.

Peļu analoga lietošana peļu mazuļiem toksicitāti neizraisa. Īpaši jāatzīmē, ka nenovēroja ietekmi uz skeleta augšanu, imūnās sistēmas darbību un dzimumnobriešanu.

RoActemra neklīniskās drošuma īpašības makakiem neliecina par intravenozas un subkutānas ievadīšanas atšķirībām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds
L-metionīns
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

36 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,9 ml šķīduma pildspalvveida pilnšļircē (no I hidrolītiskās klases stikla) ar iemontētu adatu, kas satur 162 mg RoActemra, pildspalvveida pilnšļircē. Šļirce ir noslēgta ar stingru adatas aizsargapvalku (elastomēra slēgums ar polipropilēna apvalku) un virzuļa cilindru (butilgumija ar fluorsveķu apvalku).

Iepakojumā 4 pildspalvveida pilnšļirces **un daudzdevu iepakojums - 12 pildspalvveida pilnšļirces (3 kārbīņas katrā pa 4). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.**

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

RoActemra pieejams vienreizējai lietošanai paredzētā pildspalvveida pilnšļircē. Pēc pildspalvveida pilnšļirces izņemšanas no ledusskapja tai jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C līdz 28°C), pirms RoActemra injekcijas nogaidot 45 minūtes. Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāsāk 3 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izzūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc aktivēšanas pogas piespiešanas violetais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

Nelietojiet zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, tā krāsa nav bezkrāsaina līdz nedaudz dzeltenīga vai jebkura pildspalvveida pilnšļirces daļa šķiet bojāta.

Sīkāki norādījumi par RoActemra pildspalvveida pilnšļirču lietošanu ir sniegti lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2009. gada 16. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 25. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
ASV

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
ASV

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Korejas Republika

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu *PSUR* iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PSUR un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāpiegādā visiem ārstiem, kas varētu parakstīt/lietot RoActemra, RA, sJIA, pJIA un GCA terapeitisko indikāciju izglītojošie materiāli, kas ietver:

- informatīvo komplektu ārstiem;
- informatīvo komplektu medicīnas māsām;
- informatīvo komplektu pacientiem.

Pirms izglītojošo materiālu izplatīšanas, RAĪ nepieciešams vienoties ar vietējo kompetento institūciju par izglītojošo materiālu saturu un formātu, pievienojot arī to izplatīšanas plānu (tai skaitā izplatīšanas veidu).

Ārstiem domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- atsaucei uz zāļu aprakstu (piemēram, EMA tīmekļa vietnes saite);
- informācijai par devas aprēķināšanu (pacientiem ar RA, sJIA un pJIA), infūzijas sagatavošanu un infūzijas ātrumu;
- informācijai par nopietnu infekciju risku:
 - šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu infekciju vai aizdomām par to;
 - šīs zāles var padarīt akūtas infekcijas pazīmes un simptomus mazāk izteiktus, tādējādi novēlojot diagnosticēšanu.
- Hepatotoksicitātes risks
 - Apsverot ārstēšanas sākšanu ar tocilizumabu pacientiem ar paaugstinātu ALAT vai ASAT līmeni $> 1,5 \times \text{NAR}$, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuriem pirms terapijas sākuma ALAT vai ASAT līmenis ir $> 5 \times \text{NAR}$, ārstēšana nav ieteicama.
 - Pacientiem ar RA, GCA, pJIA un sJIA pirmo 6 terapijas mēnešu laikā ALAT/ASAT līmenis jākontrolē ik pēc 4 – 8 nedēļām, bet vēlāk – ik pēc 12 nedēļām. Ieteicamās devas izmaiņas, ieskaitot RoActemra lietošanas pārtraukšanu, ko pamato transamināžu līmenis, skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.
- informācijai par gremošanas trakta perforācijas risku, jo īpaši pacientiem, kam anamnēzē ir divertikulīts vai zarnu čūla;
- detalizētai informācijai par nopietnu nevēlamo blakusparādību paziņošanu;
- informatīvajiem komplektiem pacientiem (ko veselības aprūpes speciālisti izsniegs pacientiem);
- norādījumi par makrofāgu aktivācijas sindroma diagnostiku pacientiem ar sJIA;
- ieteikumi par devas lietošanas pārtraukšanu sJIA un pJIA pacientiem.

Medicīnas māsām domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- informācijai par medicīnisku kļūmju un reakciju pret injekciju/infūziju novēršanu:
 - injekcijas/infūzijas sagatavošanu;
 - infūzijas ātrumu;
- informācijai par pacientu monitoringu saistībā ar reakcijām pret injekciju/infūziju;
- detalizētai informācijai par nopietnu nevēlamo blakusparādību paziņošanu.

Pacienti domātajā informatīvajā komplektā jābūt šādiem svarīgākajiem elementiem:

- lietošanas instrukcijai (ar informāciju par subkutānās formas lietošanu) (piemēram, saite uz EMA tīmekļa vietni);
- pacienta brīdinājuma kartīte;
- par infekcijas slimību, kuras neārstējot var kļūt nopietnas, riska novēršanu. Turklāt var atjaunoties dažas iepriekš pārceistas infekcijas;
- par riska novēršanu tam, ka pacientiem, kuri lieto RoActemra, var rasties divertikulīta komplikācijas, kas neārstējot var kļūt nopietnas.
- par nopietnu aknu bojājumu risku pacientiem, kuri lieto RoActemra. Pacienti jākontrolē un jāveic aknu darbības pārbaudes. Pacienti nekavējoties jāinformē savu ārstu, ja rodas aknu toksicitātes pazīmes un simptomi, ieskaitot nogurums, sāpes vēderā un dzelte.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 80 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 80, saharoze, nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
80 mg/4 ml
1 flakons pa 4 ml
4 flakoni pa 4 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 200 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 80, saharoze, nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
200 mg/10 ml
1 flakons pa 10 ml
4 flakoni pa 10 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 flakons satur 400 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Polisorbāts 80, saharoze, nātrijs hidrogēnfosfāta dodekahidrāts, nātrijs dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skat. lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
400 mg/20 ml
1 flakons pa 20 ml
4 flakoni pa 20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai infūzijai pēc atšķaidīšanas
Pagatavotais šķīdums jālieto nekavējoties
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī
Nesasaldēt
Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

4 pilnšīrces

162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE (ar *BLUE BOX*) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Daudzdevu iepakojums: 12 pilnšīrces (3 kārbīņas katrā pa 4)

162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILNŠĪRCES KASTĪTE (bez *BLUE BOX*) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē

tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

4 pilnšīrces. Daudzdevu iepakojuma elementi nedrīkst tikt pārdoti atsevišķi.

162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 25 līdz 30 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē

tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē, ACTPen®

4 pildspalvveida pilnšīrces

162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā 45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/009

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE (ar *BLUE BOX*) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē, ACTPen®
Daudzdevu iepakojums: 12 pildspalvveida pilnšīrces (3 kārbīņas katrā pa 4)
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā
45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCES KASTĪTE (bez BLUE BOX) - Daudzdevu iepakojums

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
tocilizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pildspalvveida pilnšīrce satur 162 mg tocilizumaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē, ACTPen®
4 pildspalvveida pilnšīrces. Daudzdevu iepakojuma elementi nedrīkst tikt pārdoti atsevišķi.
162 mg/0,9 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pēc pildspalvveida pilnšīrces izņemšanas no kastītes ļaujiet tai atrasties istabas temperatūrā
45 minūtes pirms lietošanas

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ārējā kartona kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/08/492/010

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

roactemra 162 mg pilnšļirce

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

RoActemra 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

80 mg/4 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

RoActemra 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg/10 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

RoActemra 20 mg/ml sterils koncentrāts
tocilizumab
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

i.v. infūzijai

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

400 mg/20 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

RoActemra 162 mg injekcija
tocilizumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg/0,9 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

RoActemra 162 mg injekcija
tocilizumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

162 mg/0,9 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

RoActemra 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tocilizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas un ārstēšanas laikā ar RoActemra.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas
3. Kā lietot RoActemra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RoActemra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam tās lieto

RoActemra satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālu antivielu), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. RoActemra palīdz mazināt tādus simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka RoActemra palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

- **RoActemra lieto pieaugušajiem** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva. RoActemra parasti lieto kombinācijā ar metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, RoActemra var nozīmēt vienu pašu.
- RoActemra var lietot arī pieaugušajiem smaga, aktīva un progresējoša reimatoīdā artrīta ārstēšanai, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.
- **RoActemra lieto sJIA ārstēšanai bērniem.** RoActemra lieto bērniem no divu gadu vecuma, lai ārstētu *aktīvu sistēmisku juvenīlu idiopātisku artrītu (sJIA)* – iekaisīgu slimību, kas izraisa vienas vai vairāku locītavu sāpes un pietūkumu, kā arī drudzi un izsitumus. RoActemra lieto sJIA simptomu atvieglošanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai atsevišķi.
- **RoActemra lieto pJIA ārstēšanai bērniem.** RoActemra lieto bērniem no divu gadu vecuma, kuriem ir aktīvs *poliartikulārs juvenīls idiopātisks artrīts (pJIA)* – iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un vienu vai vairāku locītavu pietūkumu. RoActemra lieto, lai mazinātu pJIA simptomus, un to var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **RoActemra lieto pieaugušajiem un bērniem no 2 gada vecuma** ar smagu vai dzīvībai bīstamu **citokīnu atbrīvošanās sindromu** (*cytokine release syndrome, CRS*), kas ir blakusparādība pacientiem, kuri tiek ārstēti ar himēriska antigēna receptoru (CAR) T šūnu terapiju, ko izmanto noteiktu vēža veidu ārstēšanai.
- **RoActemra lieto, lai ārstētu pieaugušos ar 2019. gada koronavīrusa slimību (COVID-19)**, ja viņi jau saņem sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus un viņiem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija vai mehāniskā plaušu ventilācija.

2. Kas jāzina pirms RoActemra lietošanas

RoActemra Jums nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu vai medmāsu, kas ievada infūziju.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms RoActemra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu pietūkums vai izsitumi uz ādas infūzijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejutāties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. RoActemra var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.
- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms RoActemra lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms RoActemra lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam nesen veikta vakcinācija** (bērnam vai pieaugušajam) vai tā tiek plānota, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem, it īpaši bērniem, pirms RoActemra lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas; izņēmums ir gadījumi, kad terapija jāsaņem nekavējoties. RoActemra lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jums joprojām drīkst ievadīt RoActemra.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību risks faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. RoActemra lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.

- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms RoActemra lietošanas sākuma un ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

RoActemra nav ieteicams lietošanai bērniem līdz 2 gadu vecumam.

Ja bērna slimības vēsturē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (specifisku asins šūnu aktivizēšana un nekontrolēta proliferācija), pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai viņam joprojām drīkst ievadīt RoActemra.

Citas zāles un RoActemra

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat (vai Jūsu bērns lieto, ja viņš ir pacients) vai esat lietojis pēdējā laikā. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes. RoActemra var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **pastāstiet par to ārstam**:

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto **holesterīna līmeņa** pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto **paaugstināta asinsspiediena** ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto **astmas** ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropumonu, ko lieto kā **asinis šķidrinošus līdzekļus**;
- fenitoīnu, ko lieto **krampju** lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnus, kurus lieto Jūsu **imūnās sistēmas darbības nomākšanai** pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto **trauksmes mazināšanai**.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, RoActemra nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA vai pJIA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot RoActemra, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai RoActemra izdalās mātes pienā, nav zināms.

Līdz šim pieejamie dati neliecina, ka šai ārstēšanai piemīt jebkāda ietekme uz auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

RoActemra satur nātriju

Šīs zāles satur 26,55 mg nātrija maksimālā devā 1200 mg. Tas jāņem vērā, ja Jums jāievēro diēta ar zemu nātrija daudzumu. Tomēr šo zāļu devas, kas ir mazākas par 1025 mg, satur mazāk par 23 mg nātrija, būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot RoActemra

Šīs ir zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem, kuras izraksta Jūsu ārsts.

RoActemra Jums ievadīs **ārsts vai medmāsa, pilinot vēnā**. Viņi atšķaidīs šķīdumu, sagatavos intravenozu infūziju un uzraudzīs Jūs ārstēšanas laikā un pēc tam.

Pieauguši pacienti ar RA

Parastā RoActemra deva 8 mg uz kg ķermeņa masas. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var samazināt devu līdz 4 mg/kg un pēc tam, kad tas ir iespējams, to atkal palielināt līdz 8 mg/kg.

Pieaugušajiem RoActemra ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Bērni ar sJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: **deva ir 12 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar sJIA RoActemra ievadīs reizi 2 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā..

Bērni ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

- Ja Jūs sverat mazāk par 30 kg: deva ir **10 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**
- Ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk, deva ir **8 mg uz katru kilogramu ķermeņa masas.**

Devu pēc Jūsu ķermeņa masas aprēķina pirms katras ievadīšanas.

Bērniem ar pJIA RoActemra ievadīs reizi 4 nedēļās, 1 stundu ilgas pilienu injekcijas vēnā (intravenozas infūzijas) veidā.

Pacienti ar CRS

Parastā RoActemra deva ir **8 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat 30 kg vai vairāk.**

Deva ir **12 mg uz katru kg ķermeņa masas, ja Jūs sverat mazāk nekā 30 kg.**

RoActemra var lietot vienu pašu vai kombinācijā ar kortikosteroīdiem.

Pacienti ar COVID-19

RoActemra parastā deva ir **8 mg uz vienu ķermeņa masas kilogramu**. Var būt nepieciešama otrā deva.

Ja Jums ir ievadīts vairāk RoActemra nekā noteikts

Tā kā RoActemra ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums tiks ievadīta pārāk liela deva. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja Jums ir izlaista viena RoActemra deva

Tā kā RoActemra ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jūs izlaidīsiet devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu.

Ja Jums tiek pārtraukta RoActemra lietošana

Jūs nedrīkstat pārtraukt RoActemra lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, RoActemra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības ir iespējamās vismaz līdz 3 mēnešiem pēc tam, kad Jums ir ievadīta pēdējā RoActemra deva.

Iespējamās būtiskās blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas infūzijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Būtisku infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- čūlas mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes kuņģī.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltena ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (holesterīna) līmenis asinīs.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);
- jostas roze (herpes zoster);
- aukstumpumpas (mutes dobuma herpes simplex), bullas;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlas mutes dobumā, sāpes kuņģī;
- šķidrums aizture (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 100 zāļu lietotājiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 000 zāļu lietotājiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu mazspēja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

Bērni ar sJIA

Kopumā pacientiem ar sJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, caureja, samazināts leikocītu skaits un paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni ar pJIA

Kopumā pacientiem ar pJIA nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem ar RA. Dažas blakusparādības tika novērotas biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts leikocītu skaits.

5. Kā uzglabāt RoActemra

Uzglabāt RoActemra bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RoActemra satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viens 4 ml flakons satur 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 10 ml flakons satur 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
Viens 20 ml flakons satur 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, nātrija hidrogēnfosfāta dodekahidrāts, nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts un ūdens injekcijām.

RoActemra ārējais izskats un iepakojums

RoActemra ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Koncentrāts ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums.

RoActemra tiek piegādāts 4 ml, 10 ml un 20 ml flakonos ar koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai. Iepakojumi pa 1 vai 4 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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
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

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
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Norādījumi par atšķaidīšanu pirms ievadīšanas

Parenterāli lietojamās zāles pirms to ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu klātbūtni vai krāsas maiņu. Atšķaidīt ir atļauts tikai dzidrus vai opalescējošus, bezkrāsainus vai iedzeltenus šķīdumus, kuros nav redzamas daļiņas. Jāizmanto sterila adata un šļirce, lai sagatavotu RoActemra.

Pieauguši pacienti ar RA, COVID-19 vai CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūziju maisa paņem sterilu, apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kura tilpums ir vienāds ar RoActemra koncentrāta tilpumu, kas nepieciešams vienai pacienta devai. Nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (0,4 ml/kg) ir jāpaņem no flakona un jāievada 100 ml tilpuma infūziju maisā ar apirogēnu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Tam (100 ml) ir jābūt galīgajam tilpumam. Lai sajauktu šķīdumu, viegli apgrieziet infūziju maisu, lai neizraisītu putu veidošanos.

Lietošana pediatrikajā populācijā

Pacienti ar sJIA, pJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir ≥ 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 100 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,4 ml/kg**) un jāievada infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 100 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar sJIA vai CRS, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa ar šļirci jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,6 ml/kg**) un jāievada infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

Pacienti ar pJIA, kuru ķermeņa masa ir < 30 kg

Aseptiskos apstākļos no 50 ml tilpuma infūzijas maisa jāpaņem sterila, apirogēna 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda injekciju šķīduma tilpums, kas atbilst pacienta devai nepieciešamā RoActemra koncentrāta tilpumam. No flakona jāpaņem nepieciešamais RoActemra koncentrāta daudzums (**0,5 ml/kg**) un jāievada 50 ml tilpuma infūzijas maisā. Nepieciešamais galīgais tilpums ir 50 ml. Lai samaisītu šķīdumu, infūzijas maiss uzmanīgi jāapgroza, lai izvairītos no putu veidošanās.

RoActemra ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē tocilizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma kartīti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas un ārstēšanas laikā ar RoActemra.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas
3. Kā lietot RoActemra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RoActemra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam to lieto

RoActemra satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālu antivielu), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. RoActemra lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva.
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.

RoActemra palīdz mazināt tādas RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka RoActemra palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

RoActemra parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, RoActemra var nozīmēt vienu pašu;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis, GCA*)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

RoActemra var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. RoActemra pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērnus un pusaudžus no 1 gada vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (*sJIA*)**, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

RoActemra lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 2 gadu vecuma ar aktīvu *poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (pJIA)***. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

RoActemra lieto pJIA simptomu samazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas

Nelietojiet RoActemra šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet RoActemra.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms RoActemra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, sejas, mēles pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc RoActemra lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. RoActemra var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.

- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms RoActemra lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms RoActemra lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam ir nesen veikta** vai ir plānota vakcinācija, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms RoActemra lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. RoActemra lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jūs joprojām drīkstat lietot RoActemra.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. RoActemra lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms RoActemra lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

RoActemra subkutānā injekcija nav ieteicama lietošanai bērniem līdz 1 gada vecumam. RoActemra nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg.

Ja bērnam anamnēzē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (noteiktu asins šūnu aktivizēšanās un nekontrolēta proliferācija), informējiet ārstu. Ārstam vajadzēs lemt, vai bērnam tomēr var lietot RoActemra.

Citas zāles un RoActemra

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. RoActemra var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **informējiet par to ārstu:**

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropumonu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, RoActemra nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot RoActemra, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai RoActemra izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot RoActemra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Deva pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar sJIA (no 1 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Bērni un pusaudži ar pJIA (no 2 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) **reizi 3 nedēļās**.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) **reizi 2 nedēļās**.

RoActemra lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, RoActemra Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat RoActemra injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā RoActemra injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt RoActemra pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju, piemēram, bērniem.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai bērnam, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiet tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis RoActemra vairāk nekā noteikts

Tā kā RoActemra tiek izsniegts vienā pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu. Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai bērns vai pusaudzis ar sJIA aizmirst lietot vienu šo zāļu devu

Ir ļoti svarīgi RoActemra lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā ieplānotajā devas dienā.
- Ja, lietojot zāles vienu reizi divās nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt RoActemra, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja bērns vai pusaudzis ar pJIA aizmirst lietot vienu šo zāļu devu

Ir ļoti svarīgi RoActemra lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā ieplānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt RoActemra, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat RoActemra lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt RoActemra lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, RoActemra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības var rasties 3 vai vairāk mēnešu laikā pēc RoActemra pēdējās devas lietošanas.

Iespējamās nopietnas blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas,
- sāpes vēderā.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltēna ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (*holesterīna*) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no 10 pacientiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);
- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes vēderā;
- šķidrums aiztūre (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leikopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 pacientiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 000 pacientiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu bojājums.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts balto asins šūnu skaits.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RoActemra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pilnšļirces marķējuma un kastītes (attieciņi aiz EXP un Derīgs līdz). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltenīga vai kāda no pilnšļirces detaļām šķiet bojāta.

Pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāuzsāk 5 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pilnšļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiest virzuli, pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RoActemra satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba / 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrochlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrochlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

RoActemra ārējais izskats un iepakojums

RoActemra ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

RoActemra tiek piegādāts 0,9 ml pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 4 pilnšļirces **un daudzdevu iepakojumos ir 12 pilnšļirces (3 kārbīņas katrā pa 4)**. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România

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

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

Κόπος

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Kas man jāzina, lai savu RoActemra pilnšļirci es lietotu droši?

Ir svarīgi izlasīt, saprast un ievērot šos norādījumus, lai Jūs vai Jūsu aprūpētājs RoActemra šļirci lietotu pareizi. Šie norādījumi neaizstāj veselības aprūpes speciālista veiktu apmācību. Pirms RoActemra pilnšļirces lietošanas pirmo reizi veselības aprūpes speciālistam ir Jums jāparāda, kā sagatavot pilnšļirci lietošanai un kā pareizi veikt injekciju. Vaicāji savam veselības aprūpes speciālistam visus jautājumus, kādi Jums radušies. Necentieties veikt sev injekciju, ja neesat pārliecināts, ka esat sapratis, kā lietot RoActemra šļirci.

Lai zinātu svarīgāko informāciju par šīm zālēm, lūdzu, izlasiet arī lietošanas instrukciju, kas pievienota RoActemra šļircei. Ir svarīgi, lai RoActemra lietošanas laikā Jūs būtu sava veselības aprūpes speciālista aprūpē.

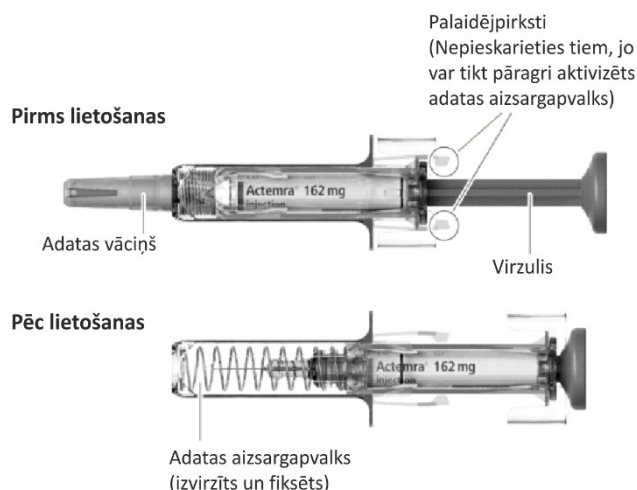
Svarīga informācija

- Nelietojiet šļirci, ja tā šķiet bojāta.
- Nelietojiet zāles, ja šķidrums ir duļķains, miglains, mainījis krāsu vai tajā ir daļiņas.
- Nekādā gadījumā nevienā brīdī necentieties izjaukt šļirci.
- Nenoņemiet adatas vāciņu, ja vien neesat gatavs veikt injekciju.
- Neveiciet injekciju caur ādu klājošu audumu.
- Nekad neizmantojiet to pašu šļirci atkārtoti.
- Nepieskarieties šļirces palaidējpirkstiem, jo tas var izraisīt šļirces bojājumu.

Uzglabāšana

RoActemra šļirci un visas citas zāles glabāji bērniem neredzamā un nepieejamā vietā. Šļirci vienmēr uzglabāji ledusskapī 2°C - 8°C temperatūrā. Pēc izņemšanas no ledusskapja pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Pilnšļirci vienmēr uzglabāji kastītē. Sargāji šļirci no sasaldēšanas un no gaismas. Uzglabāji šļirces sausas.

Pilnšļirces sastāvdaļas



Injekcijas veikšanai Jums būs nepieciešami šādi piederumi.
Piederumi, kas iekļauti kastītē:

- pilnšļirce.

Piederumi, kas nav iekļauti kastītē:

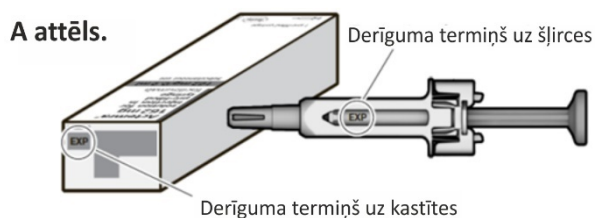
- spirta spilventiņi;
- sterila vate vai marle;
- necaurdurama tvertne vai asu priekšmetu tvertne adatas vāciņa un izlietotās pilnšļirces drošai izmešanai.

Vieta, kur sagatavot injekcijas piederumus:

- **atrodiet labi apgaismotu, tīru, plakanu virsmu, piemēram, galdu.**

1. solis. Apskatiet un pārbaudiet šļirci

- Izņemiet kastīti ar šļirci no ledusskapja un to atveriet. Nepieskarieties šļirces palaidējpirkštiem, jo tas var bojāt šļirci.
- Izņemiet šļirci no kastītes un apskatiet šļirci, kā arī tajā esošās zāles. Ir svarīgi pārlicināties, ka šļirce un zāles ir droši lietojamas.
- Pārbaudiet uz kastītes un šļirces norādīto derīguma termiņu (skatīt A attēlu), lai pārlicinātos, ka tas nav beidzies. Nelietojiet šļirci, ja tai beidzies derīguma termiņš. Ir svarīgi pārlicināties, ka šļirce un zāles ir droši lietojamas.



Izmetiet šļirci un to nelietojiet, ja:

- zāles ir duļķainas;
- zālēs ir daļiņas;
- zāles nav bezkrāsainas līdz dzeltenīgas;
- jebkura šļirces daļa šķiet bojāta.

2. solis. Ļaujiet šļircei sasilt līdz istabas temperatūrai

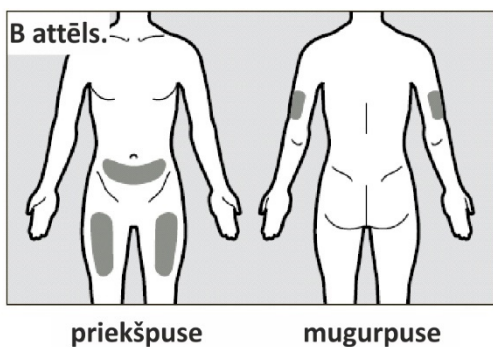
- Nenoņemiet no šļirces adatas vāciņu līdz 5. solim. Priekšlaicīga šļirces adatas vāciņa noņemšana var izraisīt zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos.
- Novietojiet šļirci uz tīras plakanas virsmas un aptuveni 25-30 minūtes ļaujiet tai sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C – 28°C). Ja šļirce nesasilst līdz istabas temperatūrai, injekcija var būt nekomfortabla un var būt grūti piespiest virzuli.
- Nesildiet šļirci nekādā citādā veidā.

3. solis. Nomazgājiet rokas

- Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

4. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

- Ieteicamās vietas injekcijai ir augšstilbu priekšpuses vidusdaļa un vēdera apakšējā daļa zem nabas, izņemot piecu centimetru zonu tieši ap nabu (skatīt B attēlu).
- Ja injekciju veic aprūpētājs, par injekcijas vietu var izvēlēties arī augšdelmu ārējo virsmu (skatīt B attēlu).

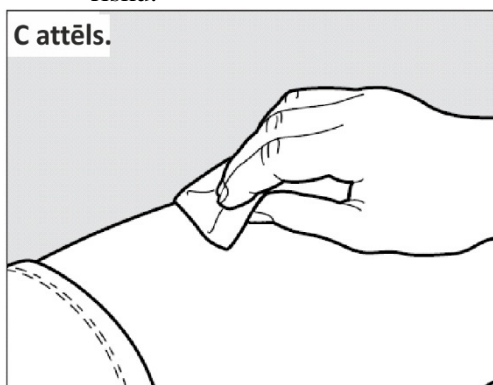


priekšpuse

mugurpuse

■ = injekcijas vietas

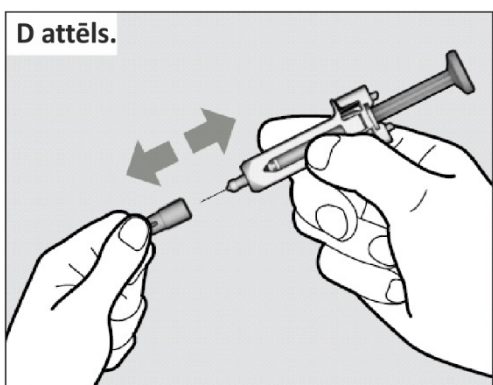
- Katru reizi, kad veicat sev injekciju, Jums jāizvēlas cita injekcijas veikšanas vieta vismaz trīs centimetrus no zonas, kuru izmantojāt injekcijas veikšanai iepriekšējo reizi.
- Neveiciet injekciju ādas zonā, kas saskaras ar jostu vai siksnu. Injekciju nedrīkst veikt dzimumzīmēs, rētās, nobrāzumos un vietās, kur āda ir jutīga, sacietējusi vai bojāta.
- Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirta spilventiņu (skatīt C attēlu), lai samazinātu infekcijas risku.



- Ļaujiet ādai aptuveni 10 sekundes nožūt.
- Uzmanieties, lai pirms injekcijas nepieskartos notīrītajai ādai. Neapvēdiniet notīrīto ādu un nepūti uz to gaisu.

5. solis. Noņemiet adatas vāciņu

- Noņemot adatas vāciņu, neturiet pilnšļirci aiz virzuļa.
- Stingri turiet šļirces adatas vāciņu vienā rokā, bet ar otru roku noņemiet adatas vāciņu (skatīt D attēlu) Ja nevarat adatas vāciņu noņemt, lūdziet aprūpētāja palīdzību vai sazinieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.



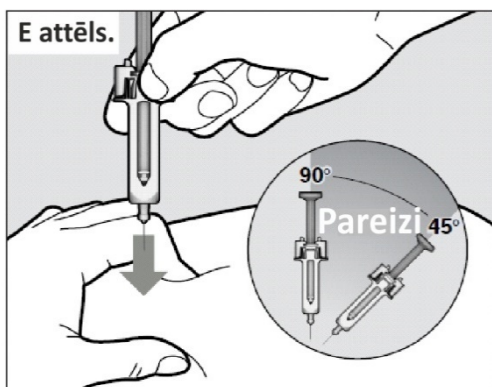
- Nepieskarieties adatai un neļaujiet tai pieskarties jebkādai virsmai.
- Adatas galā var būt šķidruma piliens. Tas ir normāli.
- Izmetiet adatas vāciņu necaurduramā tvertnē vai asu priekšmetu tvertnē.

PIEZĪME. Tiklīdz adatas vāciņš ir noņemts, šļirce jāizlieto nekavējoties.

- Ja šļirce netiek lietota 5 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā jāizmet necaurduramā tvertnē jeb aso priekšmetu tvertnē, un jālieto jauna šļirce. Ja adatas vāciņš ir noņemts ilgāk par 5 minūtēm, tas var traucēt injekcijas veikšanai, jo var izraisīt zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanos.
- Pēc adatas vāciņa noņemšanas nekad necentieties to uzlikt atpakaļ.

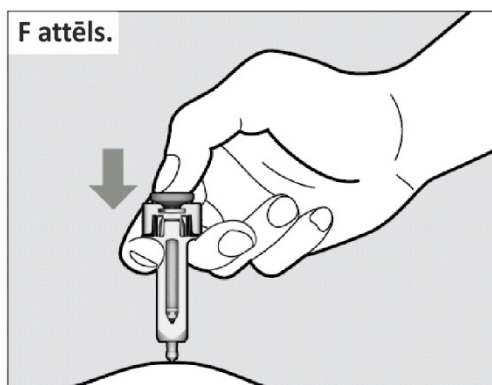
6. solis. Veiciet injekciju

- Ērti turiet šļirci rokā.
- Lai būtu droši, ka adata zem ādas ir iedurta pareizi, ar brīvo roku satveriet brīvās ādas kroku notīrītajā injekcijas vietā. Ir svarīgi satvert ādu, lai nodrošinātu, ka injekcija tiek veikta zem ādas (taukaudos), nevis dziļāk (muskulī). Ja injekcija tiek veikta muskulī, tā var radīt nepatīkamu sajūtu.
- Iedurot adatu ādā, neturiet šļirci aiz virzuļa un nepiespiediet virzuli.
- Ar ātru, stingru kustību ieduriet adatu līdz galam satvertajā ādā 45° līdz 90° leņķī pret ādu. (skatīt E attēlu).

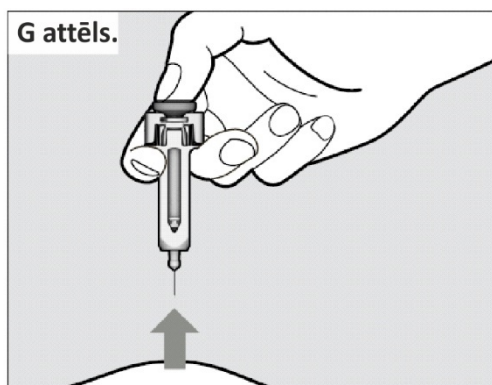


Ir svarīgi izvēlēties pareizu leņķi, lai pārliecinātos, ka zāles tiek ievadītas zem ādas (taukaudos), citādi injekcija var būt sāpīga un zāles var nedarboties.

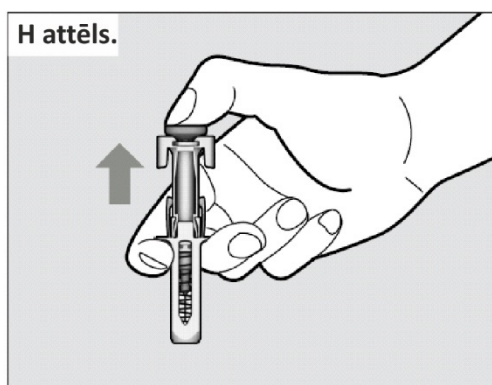
- Tad, turot šļirci šajā pozīcijā, atlaidiet satverto ādas kroku.
- Lēni injicējiet visu zāļu daudzumu, maigi piespiežot virzuli līdz galam (skatīt F attēlu) Jums jānospiež virzulis līdz galam, lai pārliecinātos, ka tiek ievadīta visa zāļu deva un palaidējpirksti ir pilnīgi nospiesti uz sāniem. Ja virzulis nav iespiests līdz galam, adatas aizsargapvalks neiztaisnosies, lai pēc adatas izvilkšanas no ādas pilnīgi pārklātu adatu. Ja adata nav pilnīgi pārklāta, rīkojieties piesardzīgi un ievietojiet šļirci necaurduramā tvertnē, lai nesavainotos ar adatu.



- Tiklīdz virzulis ir nospiests līdz galam, turpiniet to turēt piespiestu, lai pārļiecinātos, ka pirms adatas izvilkšanas no ādas ir injicēts viss zāļu daudzums.
- Turpiniet turēt virzuli piespiestu, kamēr izvelkat adatu no ādas tādā pašā leņķī, kādā to iedūrāt (skatīt G attēlu).
- Ja pēc adatas ieduršanas nevarat nospiest virzuli, pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pilnšļirce (sāciet atkal no 2. darbības). Ja joprojām ir sarežģījumi, konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu.



- Tiklīdz adata ir pilnīgi izvilkta no ādas, varat virzuli atlaist, ļaujot adatas aizsargapvalkam pārklāt adatu (skatīt H attēlu).



- Ja injekcijas vietā redzat asins pilienus, varat injekcijas vietai aptuveni 10 sekundes piespiest vates tamponu vai marli.
- Neberzējiet injekcijas vietu!

7. solis. Izmetiet šļirci

- Necentieties šļircei uzlikt atpakaļ vāciņu.
- Izmetiet izmantotās šļirces necaurduramā tvertnē vai asu priekšmetu tvertnē. Informāciju, kur varat iegūt "asu priekšmetu" tvertni vai kāda cita veida dūrienizturīgas tvertnes, kuras varat izmantot drošai izlietoto šļirču izmešanai, ja Jums tādas jau nav, vaicājiet savam veselības aprūpes sniedzējam vai farmaceitam (skatīt I attēlu).



Konsultējieties ar savu veselības aprūpes speciālistu par to, kā pareizi izmest izlietotās šļirces. Iespējams, ka ir vietēji vai nacionāli noteikumi par izlietoto šļircu izmešanu.

Neizmetiet izlietotās šļirces vai necaurduramās tvertnes mājsaimniecības atkritumos un nenododiet tās atkritumu pārstrādāšanai.

- Izmetiet pilno tvertni atbilstoši veselības aprūpes sniedzēja vai farmaceita norādījumiem.
- Necaurduramo tvertni vienmēr glabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Norādījumi pacientam par paaugstinātas jutības reakcijām (ko sauc par anafilaksi, ja tās ir smagas)

Ja jebkurā brīdī, kad neesat slimnīcā, RoACTEMRA injekcijas laikā vai pēc tās Jums rodas šādi simptomi (bet ne tikai) – izsitumi, ādas nieze, drebuļi, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, sāpes krūškurvī, sāpoša elpošana, apgrūtināta elpošana vai rīšana vai reiboņa vai ģīboņa sajūta, Jums ir nekavējoties jāizsauc neatliekamā medicīniskā palīdzība.

Norādījumi pacientam par agrīnu atpazīšanu un terapiju, lai ierobežotu nopietnas infekcijas risku

Uzmanieties, vai Jums nav radušās infekcijas sākotnējās izpausmes, piemēram:

- ķermeņa smelgšana, drudzis, drebuļi;
- klepus, diskomforta/cieša sajūta krūškurvī, elpas trūkums;
- ādas vai locītavu apsārtums, karstums, neparasts pietūkums;
- vēdera sāpes/jūtīgums un/vai vēdera izejas izmaiņas.

Nevilcinoties sazinieties ar savu ārstu un meklējiet medicīnisku palīdzību, ja šķiet, ka Jums rodas infekcija.

Ja šaubāties vai neesat drošs, kā lietot šļirci, lūdziet palīdzību savam veselības aprūpes speciālistam vai farmaceitam.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

RoActemra 162 mg šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (ACTPen®) tocilizumab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs **pacienta brīdinājuma karti**, kurā ir iekļauta svarīga informācija par drošumu, kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas un ārstēšanas laikā ar RoActemra.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas
3. Kā lietot RoActemra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt RoActemra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir RoActemra un kādam nolūkam to lieto

RoActemra satur aktīvo vielu tocilizumabu – olbaltumvielu, kas iegūta no specifiskām imūnām šūnām (monoklonālu antivielu), kas bloķē specifiskas olbaltumvielas (citokīna), ko sauc par interleikīnu-6, iedarbību. Šī olbaltumviela organismā ir saistīta ar iekaisuma procesiem un tās blokāde Jūsu organismā var mazināt iekaisumu. RoActemra lieto, lai ārstētu:

- **pieaugušos** ar vidēji smagu vai smagu aktīvu autoimūno slimību reimatoīdo artrītu (RA), ja iepriekš lietoto zāļu iedarbība nav bijusi pietiekami efektīva.
- **pieaugušos ar smagu, aktīvu un progresējošu reimatoīdo artrītu (RA)**, ja iepriekš nav veikta terapija ar metotreksātu.

RoActemra palīdz mazināt tādus RA simptomus kā locītavu sāpes un pietūkumu, un var arī uzlabot Jūsu spēju veikt ikdienas uzdevumus. Ir pierādīts, ka RoActemra palēnina slimības izraisīto locītavu skrimšļaudu un kaulu bojājumu attīstību un uzlabo Jūsu spēju veikt parastās ikdienas aktivitātes.

RoActemra parasti lieto kombinācijā ar citām RA ārstēšanai paredzētām zālēm, ko sauc par metotreksātu. Tomēr tad, ja Jūsu ārsts ir konstatējis, ka metotreksāts nav piemērots, RoActemra var nozīmēt vienu pašu;

- **pieaugušos ar artēriju slimību, ko sauc par milzšūnu arterītu (*giant cell arteritis, GCA*)** un ko izraisa iekaisums organisma lielākajās artērijās, it īpaši tajās, kas nodrošina galvas un kakla asinsapgādi. Simptomi ietver galvassāpes, nogurumu un sāpes žoklī. Slimības sekas var būt insults un aklums.

RoActemra var mazināt sāpes un pietūkumu galvas, kakla un roku artērijās un vēnās.

GCA bieži ārstē ar zālēm, ko sauc par steroīdiem. Tie parasti ir efektīvi, taču ar blakusparādībām, ja ilgstoši tiek lietotas lielas devas. Steroīdu devas samazināšana var izraisīt arī GCA uzliesmojumu. RoActemra pievienošana ārstēšanai nozīmē, ka steroīdus var lietot īsāku laiku, saglabājot kontroli pār GCA.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gada vecuma ar aktīvu sistēmisku juvenilu idiopātisko artrītu (*sJIA*)**, iekaisuma slimību, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās, kā arī drudzi un izsitumus.

RoActemra lieto sJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

- **bērnus un pusaudžus no 12 gadu vecuma ar aktīvu poliartikulāru juvenilu idiopātisko artrītu (*pJIA*)**. Tā ir iekaisuma slimība, kas izraisa sāpes un pietūkumu vienā vai vairākās locītavās.

RoActemra lieto pJIA simptomu mazināšanai. To var lietot kombinācijā ar metotreksātu vai vienu pašu.

2. Kas Jums jāzina pirms RoActemra lietošanas

Nelietojiet RoActemra šādos gadījumos:

- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir alerģija pret tocilizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums vai pacientam-bērnā, par kuru Jūs rūpējaties, ir aktīva smaga infekcija.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, informējiet par to ārstu. Nelietojiet RoActemra.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms RoActemra lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jums rodas **alerģiskas reakcijas**, piemēram, saspringuma sajūta krūtīs, sēkšana, stiprs reibonis vai neskaidra sajūta galvā, lūpu, sejas, mēles pietūkums vai ādas nieze, nātrene vai izsitumi injekcijas laikā vai pēc tās, **nekavējoties informējiet ārstu**.
- Ja pēc RoActemra lietošanas Jums ir radušies jebkādi alerģiskas reakcijas simptomi, nelietojiet nākamo devu, līdz par alerģisko reakciju neesat informējis ārstu UN ārsts nav Jums ieteicis lietot nākamo devu.
- Ja Jums ir kāda **infekcija**, arī īslaicīga, ilgstoša vai arī, ja infekcijas Jums rodas bieži. Ja Jūs nejūtaties labi, **nekavējoties informējiet ārstu**. RoActemra var mazināt Jūsu organisma spēju reaģēt uz infekcijām un var pasliktināt esošas infekcijas gaitu vai palielināt jaunas infekcijas iespējamību.

- Ja Jums ir bijusi **tuberkuloze**, pastāstiet par to ārstam. Jūsu ārsts pirms RoActemra lietošanas uzsākšanas pārbaudīs tuberkulozes simptomus. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tās pārtraukšanas parādās tuberkulozes simptomi (pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nespēks vai viegls drudzis) vai jebkuras citas infekcijas simptomi, nekavējoties pastāstiet par tiem savam ārstam.
- Ja Jums agrāk ir bijušas **čūlas zarnu traktā** vai **divertikulīts**, pastāstiet savam ārstam. Simptomi varētu būt sāpes vēderā un neizskaidrojamas vēdera izejas pārmaiņas ar drudzi.
- Ja Jums ir **aknu slimība**, pastāstiet savam ārstam. Pirms RoActemra lietošanas Jūsu ārsts var veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu aknu darbību.
- **Ja pacientam ir nesen veikta** vai ir plānota vakcinācija, pastāstiet to ārstam. Visiem pacientiem pirms RoActemra lietošanas sākuma jābūt saņēmušiem visas paredzētās vakcīnas. RoActemra lietošanas laikā nedrīkst izmantot noteikta veida vakcīnas.
- Ja Jums ir **vēzis**, pastāstiet par to savam ārstam. Jūsu ārsts lems, vai Jūs joprojām drīkstat lietot RoActemra.
- Ja Jums ir **sirds – asinsvadu sistēmas slimību riska faktori**, piemēram, paaugstināts asinsspiediens vai paaugstināts holesterīna līmenis, pastāstiet par to savam ārstam. RoActemra lietošanas laikā šie faktori ir jākontrolē.
- Ja Jums ir vidēji smagi līdz smagi **nieru darbības traucējumi**, Jūsu ārsts Jūs novēros.
- Ja Jums ir **nepārejošas galvassāpes**.

Pirms RoActemra lietošanas sākuma ārsts Jums veiks asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits, mazs trombocītu skaits vai paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Bērni un pusaudži

RoActemra pildspalvveida pilnšļirces (ACTPen®) lietošana nav ieteicama bērniem līdz 12 gadu vecumam. RoActemra nedrīkst lietot bērniem ar sJIA, kuru ķermeņa masu ir mazāka par 10 kg.

Ja bērnam anamnēzē ir **makrofāgu aktivācijas sindroms** (noteiktu asins šūnu aktivizēšanās un nekontrolēta proliferācija), informējiet ārstu. Ārstam vajadzēs lemt, vai bērnam tomēr var lietot RoActemra.

Citas zāles un RoActemra

Pastāstiet ārstam par jebkurām citām zālēm, kuras lietojat vai esat lietojis pēdējā laikā. RoActemra var ietekmēt dažu zāļu iedarbības veidu un var būt jāpielāgo šo zāļu deva. Ja lietojat zāles, kuras satur kādu no turpmāk minētajām aktīvajām vielām, **informējiet par to ārstu:**

- metilprednizolonu, deksametazonu, ko lieto iekaisuma mazināšanai;
- simvastatīnu vai atorvastatīnu, ko lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai;
- kalcija kanālu blokatorus (piemēram, amlodipīnu), ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto astmas ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenpropumonu, ko lieto kā asinis šķidrinošus līdzekļus;
- fenitoīnu, ko lieto krampju lēkmju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, ko lieto Jūsu imūnās sistēmas darbības nomākšanai pēc orgānu transplantācijas;
- benzodiazepīnus (piemēram, temazepāmu), ko lieto trauksmes mazināšanai.

Tā kā trūkst klīniskās pieredzes, RoActemra nav ieteicams lietot vienlaikus ar citām bioloģiskām zālēm, kuras izmanto RA, sJIA, pJIA vai GCA ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

RoActemra nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un līdz 3 mēnešiem pēc tās.

Ja Jums paredzēts lietot RoActemra, pārtrauciet bērna barošanu ar krūti un konsultējieties ar ārstu. Pirms bērna barošanas ar krūti uzsākšanas ievērojiet vismaz trīs mēnešu starplaiku pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. Vai RoActemra izdalās mātes pienā, nav zināms.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles var izraisīt reiboni. Ja Jūs jūtaties apreibis, Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot RoActemra

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Šīs zāles izrakstīs un ārstēšanu uzsāks veselības aprūpes speciālisti, kuriem ir pieredze RA, sJIA, pJIA vai GCA diagnostikā un ārstēšanā.

Ieteicamā deva

Deva visiem pieaugušajiem ar RA vai GCA ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs), ko ievada vienu reizi nedēļā.

Pusaudžiem ar sJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi 2 nedēļās.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai lielāka**: deva ir 162 mg (1 pildspalvveida pilnšļirces saturs) reizi nedēļā.

Pilspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Pusaudži ar pJIA (no 12 gadu vecuma)

Parastā RoActemra deva ir atkarīga no pacienta ķermeņa masas.

- Ja pacienta ķermeņa masa ir **mazāka par 30 kg**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) **reizi 3 nedēļās**.
- Ja pacienta ķermeņa masa ir **30 kg vai vairāk**: deva ir 162 mg (1 pilnšļirces saturs) **reizi 2 nedēļās**.

Pilspalvveida pilnšļirci nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

RoActemra lieto, injicējot zem ādas (*subkutāni*). Sākot zāļu lietošanu, RoActemra (ACTPen®) Jums var injicēt ārsts vai medmāsa. Taču ārsts var izlemt, ka varat RoActemra injicēt sev pats. Šādā gadījumā Jūs apmācīs, kā RoActemra injekciju veikt sev pašam. Vecāki un aprūpētāji tiks apmācīti, kā injicēt RoActemra pacientiem, kuri nevar paši veikt sev injekciju.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par injekcijas veikšanu pašam sev vai pusaudzim, par kuru Jūs rūpējaties, pārrunājiet tos ar ārstu. Sīkākus norādījumus par lietošanu atradīsiet šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Ja esat lietojis RoActemra vairāk, nekā noteikts

Tā kā RoActemra tiek izsniegts vienā pildspalvveida pilnšļircē, maz ticams, ka lietosiet pārāk lielu devu.

Taču, ja Jūs raizējaties, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja pieaugušais ar RA vai GCA vai pusaudzis ar sJIA izlaiž devu vai aizmirst to ievadīt

Ir ļoti svarīgi RoActemra lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja, lietojot zāles reizi nedēļā, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, lietojiet devu nākamā iepļānotajā devas dienā.
- Ja, lietojot zāles vienu reizi divās nedēļās, par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par vienu reizi nedēļā vai vienu reizi divās nedēļās lietojamu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt RoActemra, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pusaudzis ar pJIA izlaiž devu vai aizmirst to ievadīt

Ir ļoti svarīgi RoActemra lietot atbilstoši ārsta norādījumiem. Uzraugiet nākamās devas lietošanas laiku.

- Ja par aizmirstu devu atceraties 7 dienu laikā pēc paredzētās lietošanas dienas, ievadiet to, tiklīdz par to atceraties, un lietojiet nākamo devu parastajā iepļānotajā laikā.
- Ja par zāļu devu esat aizmirsis ilgāk nekā 7 dienas pēc paredzētās lietošanas dienas vai neesat pārliecināts, kad injicēt RoActemra, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja pārtraucat RoActemra lietošanu

Jūs nedrīkstat pārtraukt RoActemra lietošanu, iepriekš neapspriežoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, RoActemra var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības var rasties 3 vai vairāk mēnešu laikā pēc RoActemra pēdējās devas lietošanas.

Iespējamās nopietnas blakusparādības: nekavējoties informējiet ārstu.

Tās ir biežas: tās var rasties līdz 1 no katriem 10 zāļu lietotājiem

Alerģiskas reakcijas injekcijas laikā vai pēc tās:

- apgrūtināta elpošana, spiedoša sajūta krūtīs vai galvas reibšana;
- izsitumi, nieze, nātrene, lūpu, mēles vai sejas pietūkums;

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, **nekavējoties** pastāstiet ārstam.

Nopietnu infekciju pazīmes:

- drudzis un drebuļi;
- pūšļi mutes dobumā vai uz ādas;
- sāpes vēderā.

Aknu toksicitātes pazīmes un simptomi

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 zāļu lietotājiem:

- nogurums;
- sāpes vēderā;
- dzelte (dzeltēna ādas vai acu nokrāsa).

Ja pamanāt jebkuras no šīm pazīmēm, pastāstiet ārstam, **cik drīz vien iespējams**.

Ļoti biežas blakusparādības:

tās var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem:

- augšējo elpceļu infekcijas ar tipiskiem simptomiem, piemēram, klepu, aizliktu degunu, iesnām, rīkles iekaisumu un galvassāpēm;
- paaugstināts tauku (*holesterīna*) līmenis asinīs;
- reakcijas injekcijas vietā.

Biežas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no 10 pacientiem:

- plaušu infekcija (pneimonija);
- jostas roze (*herpes zoster*);
- aukstumpumpas (mutes dobuma *herpes simplex*), pūšļi;
- ādas infekcija (celulīts), dažkārt ar drudzi un drebuļiem;
- izsitumi un nieze, nātrene;
- alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas;
- acu infekcija (konjunktivīts);
- galvassāpes, reibonis, paaugstināts asinsspiediens;
- čūlu veidošanās mutes dobumā, sāpes vēderā;
- šķidrums aiztūris (tūska) kāju apakšdaļā, ķermeņa masas palielināšanās;
- klepus, elpas trūkums;
- mazs balto asins šūnu skaits, ko konstatē asinsanalīzēs (neitropēnija, leukopēnija);
- aknu funkcionālo rādītāju novirzes (paaugstināts transamināžu līmenis);
- paaugstināts bilirubīna līmenis, ko konstatē asinsanalīzēs;
- pazemināts fibrogēna līmenis asinīs (proteīns, kas veicina asins recēšanu).

Retākas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 100 pacientiem:

- divertikulīts (drudzis, slikta dūša, caureja, aizcietējums, vēdersāpes);
- sarkani, pietūkuši apvidi mutē;
- augsts tauku (triglicerīdu) līmenis asinīs;
- kuņģa čūla;
- nierakmeņi;
- pavājināta vairogdziedzera darbība.

Retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 1000 pacientiem:

- Stīvensa-Džonsona sindroms (izsitumi uz ādas, no kā var veidoties pūšļi un ādas lobīšanās);
- alerģiskas reakcijas ar letālu iznākumu (anafilakse [letāla]);
- aknu iekaisums (hepatīts), dzelte.

Ļoti retas blakusparādības:

tās var rasties līdz 1 no katriem 10 000 pacientiem:

- mazs balto asins šūnu skaits, mazs sarkano asins šūnu skaits vai mazs trombocītu skaits asinsanalīzēs;
- aknu bojājums.

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem ar sJIA vai pJIA parasti ir līdzīgas kā pieaugušajiem. Dažas blakusparādības bērniem un pusaudžiem novēro biežāk: deguna un rīkles iekaisums, galvassāpes, slikta dūša un samazināts balto asins šūnu skaits.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt RoActemra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma un kastītes (attiecīgi aiz EXP un Derīgs līdz). Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirces ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja šķīdums ir duļķains vai satur daļiņas, ja tā krāsa nav bezkrāsaina līdz dzeltenīga vai kāda no pildspalvveida pilnšļirces detaļām šķiet bojāta.

Pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst sakratīt. Pēc vāciņa noņemšanas injekcija jāuzsāk 3 minūšu laikā, lai nepieļautu zāļu izžūšanu un adatas aizsprostošanu. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā ir jāizmet necaurduramā tvertnē un jālieto jauna pildspalvveida pilnšļirce.

Ja pēc aktivēšanas pogas piespiešanas violetais indikators neiekustas, pildspalvveida pilnšļirce ir jāizmet necaurduramā tvertnē. **Nemēģiniet** atkārtoti lietot pildspalvveida pilnšļirci. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko RoActemra satur

- Aktīvā viela ir tocilizumabs.
Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 162 mg tocilizumaba / 0,9 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohlorīda monohidrāts, L-arginīns/L-arginīna hidrohlorīds, L-metionīns, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

RoActemra ārējais izskats un iepakojums

RoActemra ir šķīdums injekcijām. Šķīdums ir bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums.

RoActemra tiek piegādāts 0,9 ml pildspalvveida pilnšļircē, kas satur 162 mg tocilizumaba šķīdumu injekcijām.

Katrā iepakojumā ir 4 pildspalvveida pilnšļirces **un daudzdevu iepakojumos ir 12 pildspalvveida pilnšļirces (3 kārbīņas katrā pa 4). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Kas Jums jāzina, lai varētu droši lietot RoActemra pildspalvveida pilnšļirci (ACTPen).

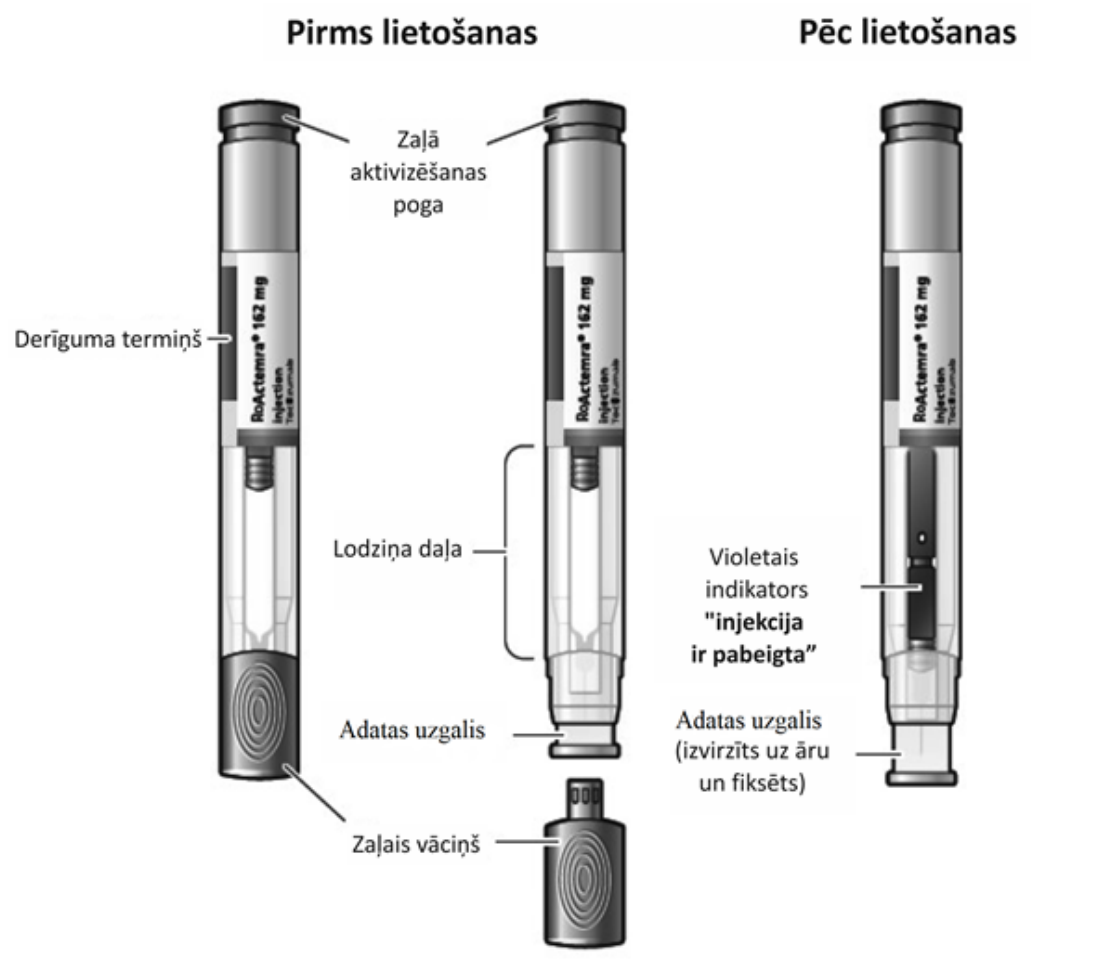
Pirms sākat lietot RoActemra pildspalvveida pilnšļirci un ikreiz, kad tiek atjaunota recepte, izlasiet un ievērojiet pievienoto lietošanas instrukciju. Pirms pirmās RoActemra pildspalvveida pilnšļircs lietošanas reizes raugieties, lai veselības aprūpes speciālists Jums parādītu, kā tā pareizi lietojama.

Svarīgi: Nelietotās pildspalvveida pilnšļircs jāuzglabā oriģinālajā iepakojumā ledusskapī 2°C -8 °C temperatūrā. **Nesasaldēt.**

Pēc izņemšanas no ledusskapja pildspalvveida pilnšļirci var uzglabāt līdz 2 nedēļām temperatūrā līdz 30°C. Pildspalvveida pilnšļircs vienmēr uzglabājiet ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

- **Nenoņemiet pildspalvveida pilnšļircs adatas vāciņu, ja vien neesat gatavs injicēt RoActemra.**
- **Nekādā gadījumā nevienā brīdī necentieties izjaukt pildspalvveida pilnšļirci.**
- **Nekad neizmantojiet to pašu pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti.**
- **Neveiciet injekciju ar pildspalvveida pilnšļirci caur apģērbu.**
- **Neatstājiet pildspalvveida pilnšļirci bez uzraudzības.**
- **Uzglabājiet bērniem nepieejamā vietā.**

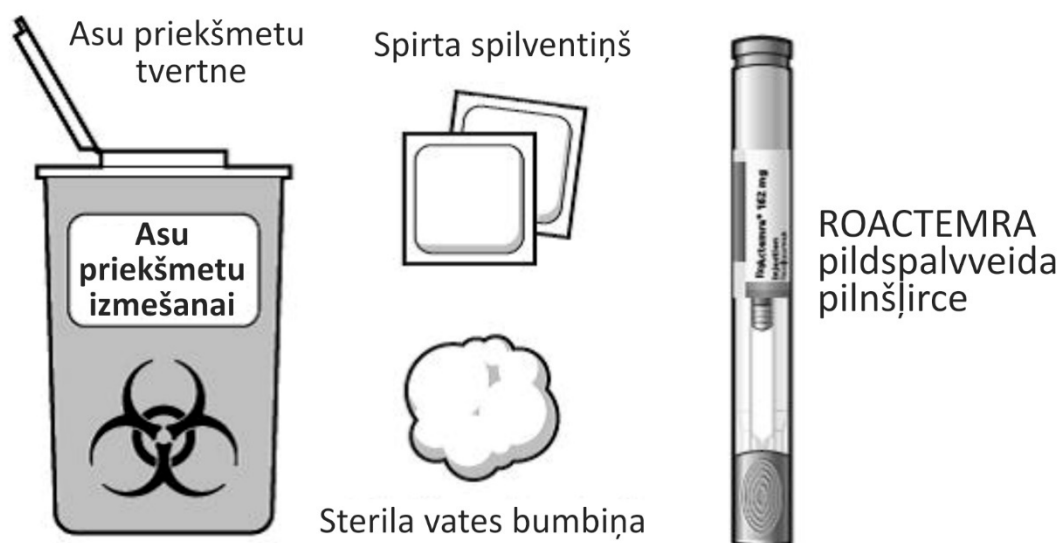
RoActemra pildspalvveida pilnšļircs daļas (skatīt A attēlu).



A attēls

Piederumi, kas nepieciešami injekcijas veikšanai ar RoActemra pildspalvveida pilnšļirci (skatīt B attēlu):

- 1 RoActemra pildspalvveida pilnšļirce;
- 1 spirta salvete;
- 1 sterila vates bumbiņa vai marle;
- 1 necaurdurama tvertne vai asu priekšmetu tvertne pildspalvveida pilnšļirces adatas vāciņa un izlietotās pildspalvveida pilnšļirces drošai izmešanai (skatīt **4. soli "Pildspalvveida pilnšļirces izmešana"**).



B attēls

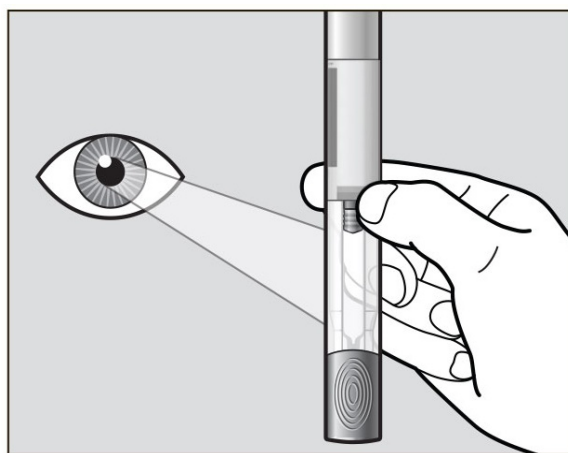
1. solis. Sagatavošanās RoActemra injicēšanai

Atrodiet ērtu vietu ar tīru, gludu darba virsmu.

- Izņemiet no ledusskapja kastīti ar pildspalvveida pilnšļirci.
- Ja atverat kastīti pirmoreiz, pārlicinieties, vai tā ir pienācīgi aizvērta. **Neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, ja kastīte izskatās tā, it kā jau būtu bijusi atvērta.
- Pārlicinieties, vai pildspalvveida pilnšļirces kastīte nav bojāta. **Neizmantojiet** RoActemra pildspalvveida pilnšļirci, ja kastīte izskatās bojāta.
- **Pārbaudiet derīguma termiņu uz pildspalvveida pilnšļirces kastītes.** Ja beidzies derīguma termiņš, **neizmantojiet** pildspalvveida pilnšļirci, jo tas var nebūt droši.
- Atveriet kastīti un izņemiet no tās 1 vienreizējās lietošanas RoActemra pildspalvveida pilnšļirci.
- Visas pārējās kastītē atlikušās pildspalvveida pilnšļirces ievietojiet atpakaļ ledusskapī.
- **Pārbaudiet uz RoActemra pildspalvveida pilnšļirces norādīto derīguma termiņu (skatīt A attēlu).** Ja beidzies derīguma termiņš, **nelietojiet** šīs zāles, jo tas var nebūt droši. Ja beidzies derīguma termiņš, atbilstoši drošības noteikumiem izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē un ņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.
- **Pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirci, lai pārlicinātos, vai tā nav bojāta.** Nelietojiet pildspalvveida pilnšļirci, ja tā šķiet bojāta vai ja Jūs to nejauši esat nometis.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirci uz tīras, gludas virsmas un 45 minūtes ļaujiet tai uzsilt līdz istabas temperatūrai. Ja pildspalvveida pilnšļirce nerasniedz istabas temperatūru, injekcija var būt nekomfortabla, un zāļu injicēšana var prasīt ilgāku laiku.
 - **Nekādā veidā nepaātriniet** šo procesu, piemēram, neizmantojiet mikroviļņu krāsni vai neievietojiet pildspalvveida pilnšļirci siltā ūdenī.
 - **Neatstājiet** pildspalvveida pilnšļirci uzsilt tiešos saules staros.

Kamēr ļaujiet RoActemra pildspalvveida pilnšļircei sasniegt istabas temperatūru, nenoņemiet zaļo vāciņu.

- Turiet RoActemra pildspalvveida pilnšļirci ar zaļo vāciņu uz leju (**skatīt C attēlu**).



C attēls

- Skatieties uz caurspīdīgo lodziņa daļu. Pārbaudiet šķidrumu RoActemra pildspalvveida pilnšļircē (**skatīt C attēlu**). Šķidrumam jābūt dzidram un bezkrāsainam vai bāli dzeltenam. **Neinjicējiet** RoActemra, ja šķidrums ir duļķains vai mainījis krāsu vai ja tajā ir kunkuļi vai daļiņas, jo tādā gadījumā tā lietošana var nebūt droša. Atbilstoši drošības noteikumiem izmetiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē un ņemiet jaunu pildspalvveida pilnšļirci.
- Kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

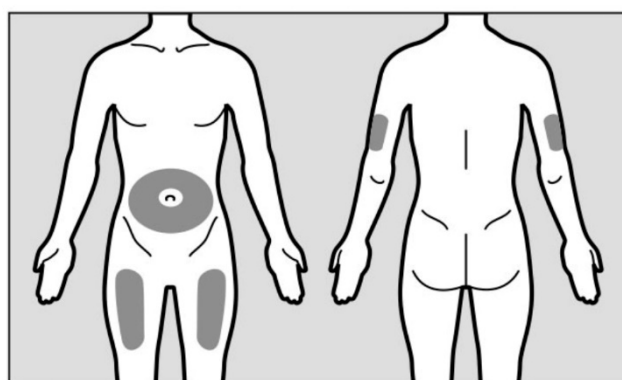
2. solis. Izvēlieties un sagatavojiet injekcijas vietu

Izvēlieties injekcijas vietu

- Ieteicamās vietas injekcijai ir augšstilbu priekšpuse un vēders, izņemot 5 cm zonu tieši ap nabu (**skatīt D attēlu**).
- Tikai tad, ja injekciju veic aprūpētājs, par injekcijas vietu var izmantot arī augšdelmu ārējo daļu. Nemēģiniet injicēt zāles augšdelmā patstāvīgi (**skatīt D attēlu**).

Mainiet injekcijas vietu

- Katrā nākamajā injekcijas reizē izmantojiet citu injekcijas vietu, kas atrodas vismaz 2,5 cm attālumā no iepriekšējās injekcijas vietas.
- Injekciju nedrīkst veikt dzimumzīmēs, rētās, asinsizplūdumos vai vietās, kur āda ir jutīga, piesārtusi, sacietējusi vai bojāta.



priekšpuse

mugurpuse

■ = injekcijas vietas

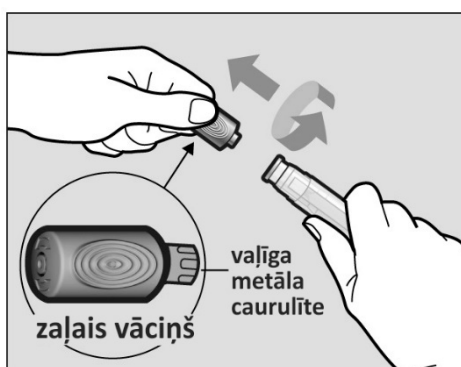
D attēls

Sagatavojiet injekcijas vietu

- Lai mazinātu iespējamību inficēties, ar apļveida kustībām notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti un ļaujiet tai nožūt. Pirms injekcijas vēlreiz **nepieskarieties** injekcijas vietai.
- **Neapvēdiniet to un nepūti**et gaisu uz tās.

3. solis. Injicējiet RoActemra

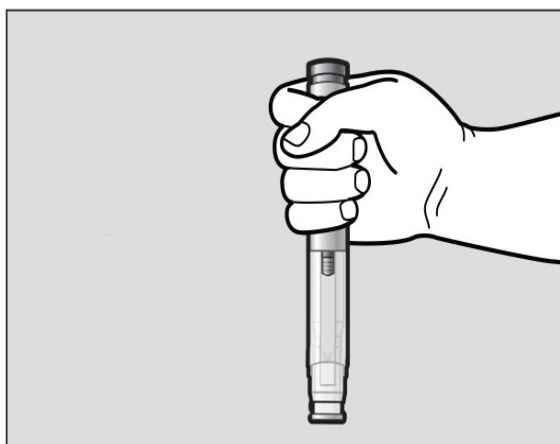
- Ar vienu roku stingri turiet RoActemra pildspalvveida pilnšļirci. Ar otru roku pagrieziet un noņemiet zaļo vāciņu (**skatīt E attēlu**). Zaļajā vāciņā ir vaļīga metāla caurulīte.
- Ja nevarat noņemt zaļo vāciņu, Jums jālūdz palīdzība aprūpētājam vai jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu.



E attēls

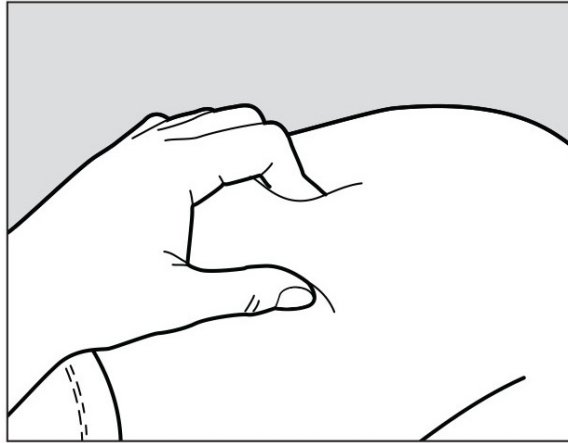
Svarīgi: lai izvairītos no nejaušas savainošanās ar adatu, nepieskarieties adatas uzgalim, kas atrodas pildspalvveida pilnšļirces galā zem lodziņa daļas (**skatīt A attēlu**).

- Izmetiet zaļo vāciņu asu priekšmetu tvertnē.
- Pēc zaļā vāciņa noņemšanas pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai. Ja pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota 3 minūšu laikā pēc vāciņa noņemšanas, tā jāizmet asu priekšmetu tvertnē un jāizmanto jauna pildspalvveida pilnšļirce.
- Pēc zaļā vāciņa noņemšanas nekad necentieties to uzlikt atpakaļ.
- Ērti turiet pildspalvveida pilnšļirci vienā rokā, satvertu aiz augšējās daļas tā, lai būtu redzama pildspalvveida pilnšļirces lodziņa daļa (**skatīt F attēlu**).



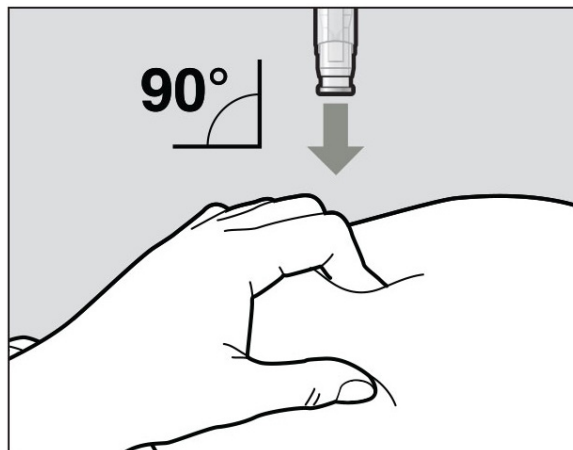
F attēls

- Ar otru roku saudzīgi satveriet notīrītās ādas kroku, lai izveidotu stingru injekcijas vietu (**skatīt G attēlu**). Pildspalvveida pilnšļirces pareizai aktivizēšanai nepieciešama stingra injekcijas vieta.
- Ir svarīgi satvert ādu, lai nodrošinātu, ka injekcija tiek veikta zem ādas (taukaudos), nevis dziļāk (muskulī). Ja injekcija tiek veikta muskulī, tā var radīt nepatīkamu sajūtu.



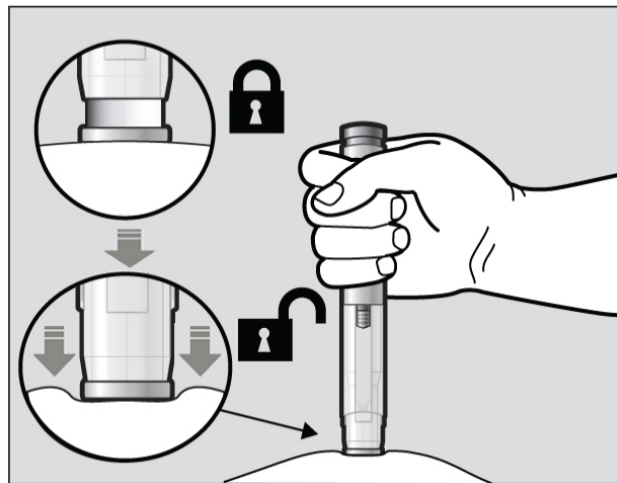
G attēls

- Pagaidām vēl **nepiediet** zaļo aktivizēšanas pogu.
- Novietojiet pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgali 90° leņķī pret satverto ādu (**skatīt H attēlu**).
- Svarīgi izmantot pareizu leņķi, lai tiktu nodrošināts, ka zāles tiek ievadītas zem ādas (taukaudos), jo pretējā gadījumā injekcija var būt sāpīga, un zāles var nedarboties.



H attēls

- Lai izmantotu pildspalvveida pilnšļirci, Jums vispirms jāatbrīvo zaļā aktivizēšanas poga.
- Lai to atbrīvotu, stingri piespiediet pildspalvveida pilnšļirci pret satverto ādu, līdz adatas uzgalis ir pilnībā iespiests uz iekšu (**skatīt I attēlu**).



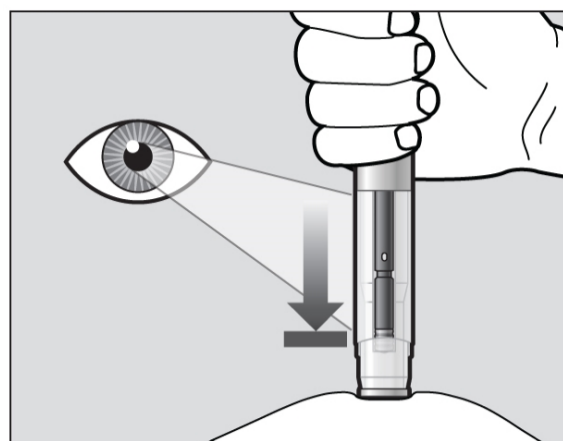
I attēls

- Turiet adatas uzgali iespiestu uz iekšu.
- Ja adatas uzgalis nepaliks pilnībā nospiests pret ādu, zaļā aktivizēšanas poga nedarbosies.
- Kamēr turat pildspalvveida pilnšļirci noteiktajā vietā, turpiniet turēt satvertu ādas kroku.
- Nospiediet zaļo aktivizēšanas pogu, lai sāktu injekciju. Par injekcijas sākumu liecina dzirdams klikšķis. Turiet zaļo pogu nospiestu un turpiniet turēt pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu ādai (**skatīt J attēlu**). Ja nevarat sākt injekciju, Jums jālūdz palīdzība aprūpētājam vai jāsazinās ar veselības aprūpes speciālistu.



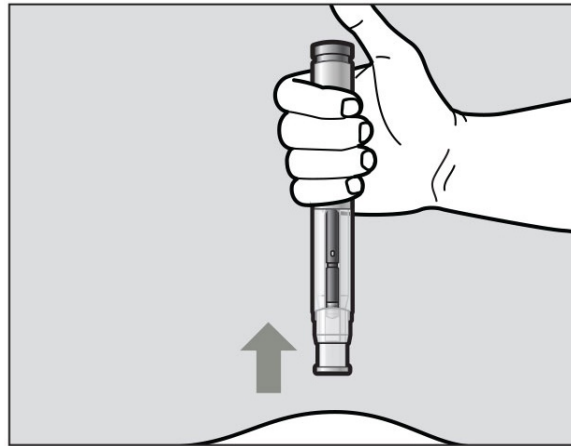
J attēls

- Injekcijas laikā violetais indikators virzīsies pa lodziņa daļu (**skatīt K attēlu**).
- Lai nodrošinātu to, ka tiek injicēta visa zāļu deva, skatieties uz violeto indikatoru, līdz tas apstājas.



K attēls

- Injekcijas veikšana var prasīt līdz **10 sekundēm**.
- Injekcijas laikā var būt dzirdams vēl viens klikšķis, taču Jums jāturpina turēt pildspalvveida pilnšļirci stingri piespiestu ādai, līdz violetais indikators apstājas.
- Kad violetais indikators ir apstājies, atļaidiet zaļo pogu. Taisni noņemiet pildspalvveida pilnšļirci no injekcijas vietas 90° grādu leņķī, lai izņemtu adatu no ādas. Tad adatas uzgalis izvirsīsies uz āru un fiksēsies savā vietā, nosedzot adatu (**skatīt L attēlu**).



L attēls

- Pārbaudiet lodziņa daļu, lai redzētu, vai to ir aizpildījis violetais indikators (**skatīt L attēlu**).
- Ja violetais indikators nav aizpildījis lodziņa daļu:
 - iespējams, adatas uzgalis nav fiksējies. **Nepieskarieties** pildspalvveida pilnšļirces adatas uzgalim, jo tā var savainoties ar adatu. Ja adata nav nosepta, uzmanīgi ievietojiet pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē, lai izvairītos no savainošanās ar adatu.
 - Iespējams, Jūs neesat saņēmis visu RoActemra devu. **Nemēģiniet** izmantot pildspalvveida pilnšļirci atkārtoti. Neatkārtojiet injekciju ar citu pildspalvveida pilnšļirci. Sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu un lūdziet palīdzību.

Pēc injekcijas

- Injekcijas vietā iespējama neliela asiņošana. Var piespiest injekcijas vietai vates bumbiņu vai marli.
- **Neberzējiet** injekcijas vietu.
- Ja nepieciešams, varat uzlikt injekcijas vietai nelielu pārsēju.

4. solis. Izmetiet pildspalvveida pilnšļirci

- RoActemra pildspalvveida pilnšļirci nedrīkst izmantot atkārtoti.
- Ievietojiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci asu priekšmetu tvertnē (**skatīt “Kā izmest izlietotās pildspalvveida pilnšļirces?”**)
- **Nelieciet** atpakaļ vāciņu uz pildspalvveida pilnšļirces.
- **Ja injekciju veic cits cilvēks, arī viņam jāuzmanās, izvelkot un izmetot pildspalvveida pilnšļirci, lai izvairītos no nejaušas savainošanās ar adatu un inficēšanās.**

Kā izmest izlietotās pildspalvveida pilnšļirces?

- Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet izlietoto pildspalvveida pilnšļirci un zaļo vāciņu asu priekšmetu tvertnē (**skatīt M attēlu**).
- **Neizmetiet pildspalvveida pilnšļirci un zaļo vāciņu sadzīves atkritumos un nenododiet tos otrreizējai pārstrādei.**



M attēls

- Pilno tvertni izmetiet atbilstoši veselības aprūpes speciālista vai farmaceita norādījumiem.
- Necaurduramo tvertni vienmēr glabāriet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāriet RoActemra pildspalvveida pilnšļirci un atkritumu tvertni bērniem nepieejamā vietā.

Pierakstiet, kad veicat injekciju

- Pierakstiet datumu, laiku un ķermeņa daļu, kur injicējāt zāles. Iespējams, var būt noderīgi pierakstīt arī jebkādus jautājumus vai bažas par injekcijām, lai varētu pavaicāt veselības aprūpes speciālistam.

Ja Jums ir kādi jautājumi vai neskaidrības par RoActemra pildspalvveida pilnšļirci, konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu, kurš ir kompetents jautājumos par RoActemra.