

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 20 mg tocilizumaba\*.

Ena viala vsebuje 80 mg tocilizumaba\* v 4 ml (20 mg/ml).

Ena viala vsebuje 200 mg tocilizumaba\* v 10 ml (20 mg/ml).

Ena viala vsebuje 400 mg tocilizumaba\* v 20 ml (20 mg/ml).

\*Humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti človeškemu receptorju za interlevkin-6 (IL-6), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnikov kitajskega hrčka.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 80-mg viala vsebuje 0,10 mmol (2,21 mg) natrija.

Ena 200-mg viala vsebuje 0,20 mmol (4,43 mg) natrija.

Ena 400-mg viala vsebuje 0,39 mmol (8,85 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje:

- hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z metotreksatom;
- zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ali zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali takšnega zdravljenja niso prenašali.

Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno, se lahko zdravilo RoActemra uporabi v monoterapiji.

Zdravilo RoActemra v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodatek kisika ali mehansko ventilacijo.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa (sJIA) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji (če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zdravljenje z njim ni primerno) ali v kombinaciji z metotreksatom.

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega poliartritisa (pJIA; s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem in razširjenim oligoartritisom) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z metotreksatom. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji, če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje hudega ali življenje ogrožajočega sindroma sproščanja citokinov (CRS - Cytokine Release Syndrome), ki ga sprožijo T-celice s himernim antigenskim receptorjem (CAR - Chimeric Antigen Receptor), pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem RA, COVID-19, sJIA, pJIA ali CRS.

Vsi bolniki, ki se zdravijo z zdravilom RoActemra, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

### Odmerjanje Bolniki z RA

Priporočeno odmerjanje je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 4 tedne.

Za posameznike, ki tehtajo več kot 100 kg, odmerki, ki presegajo 800 mg na infuzijo, niso priporočljivi (glejte poglavje 5.2).

V kliničnih študijah niso ocenili odmerkov, večjih od 1,2 g (glejte poglavje 5.1).

Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti (glejte poglavje 4.4).

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno.  V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu zmanjšajte odmerek zdravila RoActemra na 4 mg/kg ali prekinite njegovo uporabo, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.  Ponovno začnite s 4 mg/kg ali 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
> 3- do 5-kratna ZMN (potrjeno s ponovnim testiranjem, glejte poglavje 4.4).	Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN.  V primeru dolgotrajnih zvišanj na > 3-kratno ZMN ukinite zdravilo RoActemra.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), ki je nižje od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrednost (celic $\times 10^9/l$ )	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na $> 1 \times 10^9/l$ , znova uvedite zdravilo RoActemra v odmerku 4 mg/kg in povečajte na 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic $\times 10^3/\mu l$ )	Ukrepanje
50 do 100	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov $> 100 \times 10^3/\mu l$ , znova uvedite zdravilo RoActemra v odmerku 4 mg/kg in povečajte na 8 mg/kg, kot je klinično ustrezno.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra.

### Bolniki s COVID-19

Priporočeni odmerek za zdravljenje COVID-19 pri bolnikih, ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodatek kisika ali mehansko ventilacijo, je enkratna 60-minutna intravenska infuzija 8 mg/kg; glejte poglavje 5.1. Če se klinični znaki ali simptomi po prvem odmerku poslabšajo ali se ne izboljšajo, je mogoče uporabiti še eno infuzijo zdravila RoActemra 8 mg/kg. Presledek med infuzijama mora biti vsaj 8 ur.

Za posameznike, ki tehtajo več kot 100 kg, odmerki, ki presegajo 800 mg na infuzijo, niso priporočljivi (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravila RoActemra ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19 in katero od naslednjih laboratorijskih nepravilnosti:

<u>Vrsta laboratorijske preiskave</u>	<u>Laboratorijska vrednost</u>	<u>Ukrepanje</u>
Jetrni encimi	$\geq 10$ -kratna ZMN	Uporaba zdravila RoActemra ni priporočljiva
Absolutno število nevtrofilcev	$< 1 \times 10^9 /l$	
Število trombocitov	$< 50 \times 10^3 /\mu l$	

### CRS (odrasli in pediatrični bolniki)

Priporočeno odmerjanje za zdravljenje CRS je pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, 8 mg/kg, pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg, pa 12 mg/kg v obliki 60-minutne intravenske infuzije. Zdravilo RoActemra se lahko daje samostojno ali v kombinaciji s kortikosteroidi.

Če po prvem odmerku ne pride do kliničnega izboljšanja znakov in simptomov CRS, je mogoče uporabiti do 3 dodatne odmerke zdravila RoActemra. Interval med zaporednimi odmerki mora biti najmanj 8 ur. Odmerki, ki presegajo 800 mg na infuzijo, pri bolnikih s CRS niso priporočljivi.

Bolniki s hudim ali življenje ogrožajočim CRS imajo pogosto citopenije ali zvišane vrednosti ALT ali AST zaradi prisotne malignosti že pred kemoterapijo, ki zmanjša število limfocitov, ali CRS.

### Posebne populacije

#### *Pediatrični bolniki*

#### *Bolniki s sJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več in 12 mg/kg enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerek je treba izračunati glede na bolnikovo telesno maso pred vsakim dajanjem. Sprememba odmerka mora temeljiti na spremembi bolnikove telesne mase.

Varnost in učinkovitost intravenske oblike zdravila RoActemra pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dokazana.

V primeru nenormalnih laboratorijskih vrednosti je pri bolnikih s sJIA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti, kot je opisano v spodnjih preglednicah. Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Pri bolnikih s sJIA lahko veliko sočasnih bolezni vpliva na laboratorijske vrednosti, zato moramo pri vsakem bolniku posebej presoditi, ali je zdravljenje s tocilizumabom treba prekiniti.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

<b>Laboratorijska vrednost</b>	<b>Ukrepanje</b>
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.
> 3- do 5-kratna ZMN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>9</sup> /l )	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, znova uvedite zdravilo RoActemra.
ANC < 0,5	Ukinitve zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>3</sup> /μl)	Ukrepanje
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, znova uvedite zdravilo RoActemra.
< 50	Ukinitve zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

Kliničnih podatkov za oceno vpliva zmanjšanja odmerka tocilizumaba pri bolnikih s sJIA, ki so imeli nenormalne laboratorijske vrednosti, ni dovolj.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinično izboljšanje opaženo v 6 tednih po začetku zdravljenja z zdravilom RoActemra. O nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih v tem časovnem obdobju ni izboljšanja, je treba skrbno premisliti.

#### *Bolniki s pJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 8 mg/kg telesne mase enkrat na 4 tedne pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, in 10 mg/kg enkrat na 4 tedne pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg. Odmerek je treba izračunati glede na bolnikovo telesno maso pred vsakim dajanjem. Sprememba odmerka mora temeljiti na spremembi bolnikove telesne mase.

Varnost in učinkovitost intravenske oblike zdravila RoActemra pri otrocih, mlajših od 2 let, ni dokazana.

V primeru nenormalnih laboratorijskih vrednosti je pri bolnikih s pJIA priporočljivo uporabo tocilizumaba prekiniti, kot je opisano v spodnjih preglednicah. Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Pri bolnikih s pJIA lahko veliko sočasnih bolezni vpliva na laboratorijske vrednosti, zato moramo pri vsakem bolniku posebej presoditi, ali je zdravljenje s tocilizumabom treba prekiniti.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.
> 3- do 5-kratna ZMN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri pJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>9</sup> /l)	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, znova uvedite zdravilo RoActemra.
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri pJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>3</sup> /μl)	Ukrepanje
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, znova uvedite zdravilo RoActemra.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri pJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

Zmanjšanja odmerka tocilizumaba zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti pri bolnikih s pJIA niso proučevali.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je klinično izboljšanje opaženo v 12 tednih od začetka zdravljenja z zdravilom RoActemra. O nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih v tem časovnem obdobju ni izboljšanja, je treba skrbno premisliti.

### *Starejši*

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila RoActemra ni raziskana pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Delovanje ledvic je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati.

### *Okvara jeter*

Uporaba zdravila RoActemra pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

### Način uporabe

Po razredčenju je treba zdravilo RoActemra bolnikom z RA, sJIA, pJIA, CRS ali COVID-19 dati v 1-urni intravenski infuziji.

Bolniki  $\geq 30$  kg z RA, sJIA, pJIA, CRS ali COVID-19

Zdravilo RoActemra je treba razredčiti na končni volumen 100 ml s sterilno, apirogeno 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje upošteva je aseptičen postopek.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Bolniki < 30 kg s sJIA, pJIA ali CRS

Zdravilo RoActemra je treba razredčiti na končni volumen 50 ml s sterilno, apirogeno 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje upošteva je aseptičen postopek.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Če se pojavijo znaki in simptomi reakcije, povezane z infuzijo, upočasnite ali ustavite infuzijo in takoj uporabite ustrezna zdravila/podporno zdravljenje, glejte poglavje 4.4.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe razen COVID-19 (glejte poglavje 4.4).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### *Sledljivost*

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti.

Bolniki z RA, pJIA in sJIA

### *Okužbe*

Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila, vključno z zdravilom RoActemra, so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Zdravljenja z zdravilom RoActemra ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi resna okužba, je treba uporabo zdravila RoActemra prekiniti, dokler okužba ni obvladana (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z drugimi boleznimi (npr. divertikulitisom, sladkorno boleznijo in intersticijsko boleznijo pljuč), ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam.



Med zdravljenjem z biološkimi zdravili je treba nameniti pozornost pravočasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavrtne reakcije akutne faze lahko zmanjšajo. Pri sumu na okužbo pri bolniku je treba upoštevati učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), nevtrofilce ter na znake in simptome okužbe. Bolnikom (tudi mlajšim otrokom s sJIA ali pJIA, ki še ne znajo opisati svojih simptomov) in staršem/skrbnikom bolnikov s sJIA in pJIA morate naročiti, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če se pojavi kakršenkoli simptom okužbe, da bodo deležni hitre ocene stanja in ustreznega zdravljenja.

#### *Tuberkuloza*

Kot velja za druga biološka zdravila, je treba bolnike z RA, sJIA in pJIA pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra presejalno pregledati glede latentne tuberkuloze. Bolniki z latentno tuberkulozo morajo pred uvedbo zdravila RoActemra dobiti standardno protituberkulozno terapijo. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo RoActemra, naj se zavedajo, da sta tuberkulinski kožni test in krvni gama-interferonski tuberkulinski test lahko lažno negativna, posebno pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunokompromitirani.

Bolnikom je treba naročiti, da poiščejo medicinsko pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom RoActemra pojavijo znaki ali simptomi (npr. vztrajen kašelj, hujšanje oziroma izguba telesne mase, blago zvišana telesna temperatura), ki kažejo na tuberkulozo.

#### *Reaktivacija virusov*

V zvezi z biološkim zdravljenjem RA so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolniki, ki so bili na presejalnem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja s tocilizumabom.

#### *Zapleti divertikulitisa*

Občasno so pri zdravljenju bolnikov z RA z zdravilom RoActemra poročali o perforaciji divertiklov kot zapletu divertikulitisa (glejte poglavje 4.8). Zato morate pri bolnikih z anamnezo razjede v prebavilih ali divertikulitisa zdravilo RoActemra uporabljati previdno. Bolnike s simptomi, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhu, krvavitvijo in/ali nepojasnjeno spremembo v odvajanju blata in zvišano telesno temperaturo), je treba takoj pregledati, da bi zgodaj odkrili divertikulitis, ki ga lahko spremlja perforacija v prebavilih.

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Opisane so bile hude preobčutljivostne reakcije, povezane z infuzijo zdravila RoActemra (glejte poglavje 4.8). Tovrstne reakcije so lahko hujše in tudi smrtne pri bolnikih, pri katerih so se preobčutljivostne reakcije pojavile med predhodnimi infuzijami, tudi če so le-ti prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra mora biti na voljo ustrezno zdravljenje za takojšnjo ukrepanje v primeru anafilaktične reakcije. Če pride do anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne oziroma z infundiranjem povezane reakcije, je treba dajanje zdravila RoActemra nemudoma prekiniti in uporabo zdravila RoActemra trajno ukiniti.

#### *Aktivna bolezen jeter in okvara jeter*

Zdravljenje z zdravilom RoActemra lahko spremlja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali okvaro jeter previdni (glejte poglavji 4.2 ter 4.8).

#### *Hepatotoksičnost*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra so pogosto poročali o prehodnem ali intermitentnem blagem do zmernem zvišanju jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Zvišanje je bilo pogostejše med kombinirano uporabo zdravila RoActemra s potencialno hepatotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom). Glede na klinično stanje je treba razmisliti tudi o drugih testih delovanja jeter, vključno z bilirubinom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra, so opazili primere z zdravili povzročene resne okvare jeter, vključno z akutno odpovedjo jeter, hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Resna okvara jeter se je pojavila od 2 tednov do več kot 5 let po začetku zdravljenja z zdravilom RoActemra.

Poročali so o primerih odpovedi in posledične presaditve jeter. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi okvare jeter.

Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na > 1,5-kratno ZMN. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih z RA, pJIA in sJIA, pri katerih sta ALT ali AST izhodiščno > 5-krat nad ZMN.

Pri bolnikih z RA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja kontrolirati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. Za priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo zdravila RoActemra, na podlagi vrednosti transaminaz glejte poglavje 4.2. V primeru zvišanja ALT ali AST na > 3- do 5-kratno ZMN, ki je potrjeno s ponovnim testiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom RoActemra prekiniti.

#### *Hematološke nepravilnosti*

Po zdravljenju z 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom se je zmanjšalo število nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki so že bili zdravljeni z antagonistom TNF, imajo lahko večje tveganje za nevtropenijo.

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), manjšim od  $2 \times 10^9/l$ . Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih z majhnim številom trombocitov (tj. številom trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Nadaljnje zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih z RA, sJIA in pJIA, pri katerih ANC pade pod  $0,5 \times 10^9/l$  ali pa število trombocitov pod  $50 \times 10^3/\mu l$ .

Huda nevtropenija je lahko povezana s povečanim tveganjem za hude okužbe, čeprav do sedaj v kliničnih preskušanjih z zdravilom RoActemra ni bilo jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev ter pojavom hudih okužb.

Pri bolnikih z RA je treba nevtrofilce in trombocite kontrolirati od 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično prakso. Za priporočene prilagoditve odmerka na podlagi absolutnega števila nevtrofilcev in števila trombocitov glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih s sJIA in pJIA je treba kontrolirati vrednosti nevtrofilcev in trombocitov pred drugo infuzijo, potem pa v skladu z dobro klinično prakso (glejte poglavje 4.2).

#### *Vrednosti lipidov*

Pri bolnikih, ki so dobivali tocilizumab, so opazili zvišanje vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celotnega holesterola, lipoproteina majhne gostote (LDL), lipoproteina velike gostote (HDL) in trigliceridov (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se aterogeni indeksi niso povečali in zvišanje celotnega holesterola se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.

Pri bolnikih s sJIA, pJIA in RA je treba meritev lipidov opraviti od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja z zdravilom RoActemra. Bolnike je treba obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi smernicami za vodenje hiperlipidemije.

#### *Nevrološke motnje*

Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na novonastalo demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost tovrstnih zapletov med uporabo zdravila RoActemra.

#### *Malignomi*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za malignome.

### *Cepjenja*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra ne smete uporabljati živih in živih oslabiljenih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. V randomizirani odprti študiji so odrasli bolniki z RA, ki so jih zdravili z zdravilom RoActemra in metotreksatom, razvili učinkovit odziv na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo in cepivo s tetanusnim toksoidom. Ta je bil primerljiv odzivu pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, še posebno bolniki s sJIA in pJIA, cepijo v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra. Presledek med cepljenjem z živimi cepivi in začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra mora biti v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

### *Srčno-žilno tveganje*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna standardna obravnava vključevati obvladanje dejavnikov tveganja (npr. hipertenzije, hiperlipidemije).

### *Kombinacija z zaviralci TNF*

Ni izkušenj z uporabo zdravila RoActemra z zaviralci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje RA, sJIA ali pJIA. Zdravila RoActemra ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili.

### *Natrij*

To zdravilo vsebuje 1,17 mmol (ali 26,55 mg) natrija na največji odmerek 1200 mg. To morajo upoštevati bolniki, ki potrebujejo prehrano z nadzorovanim vnosom natrija. Odmerki tega zdravila, manjši od 1025 mg, vsebujejo manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

### *Bolniki s COVID-19*

- Učinkovitost zdravila RoActemra pri zdravljenju bolnikov s COVID-19, ki nimajo zvišane koncentracije CRP, ni bila dokazana; glejte poglavje 5.1.
- Zdravila RoActemra se ne sme dajati bolnikom s COVID-19, ki ne prejemajo sistemskih kortikosteroidov, saj v tej podskupini ni mogoče izključiti povečanja umrljivosti; glejte poglavje 5.1.

### *Okužbe*

Bolnikom s COVID-19 zdravila RoActemra ne smete dajati, če imajo sočasno kakšno drugo hudo aktivno okužbo. Zdravstveni delavci morajo biti previdni, ko se odločajo o uporabi zdravila RoActemra pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z osnovnimi boleznimi (npr. divertikulitis, sladkorna bolezen in intersticijska pljučna bolezen), ki jih spremlja povečana nagnjenost k okužbam.

### *Hepatotoksičnost*

Bolniki, hospitalizirani zaradi COVID-19, imajo lahko zvišano ALT ali AST. Večorganska odpoved s prizadetostjo jeter je znan zaplet hude oblike COVID-19. Pri odločitvi glede uporabe tocilizumaba je treba pretehtati morebitno korist zdravljenja COVID-19 in morebitna tveganja akutnega zdravljenja s tocilizumabom. Uporaba zdravila RoActemra ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19, ki imajo ALT ali AST zvišano na več kot 10-kratno ZMN. Pri bolnikih s COVID-19 je treba vrednosti ALT/AST spremljati skladno z veljavno standardno klinično prakso.

### *Hematološke nepravilnosti*

Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s COVID-19, ki se jim absolutno število nevtrofilcev zmanjša na  $< 1 \times 10^9/l$  ali število trombocitov na  $< 50 \times 10^3/\mu l$ . Pri bolnikih s COVID-19 je treba število nevtrofilcev in trombocitov spremljati skladno z veljavno standardno klinično prakso; glejte poglavje 4.2.

## Pediatrična populacija

### *Bolniki s sJIA*

Sindrom aktivacije makrofagov je resna, življenje ogrožajoča bolezen, ki se lahko razvije pri bolnikih s sJIA. V kliničnih študijah tocilizumaba pri bolnikih med epizodo aktivnega sindroma aktivacije makrofagov niso proučevali.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba posamičnega odmerka 10 mg/kg tocilizumaba in 10 do 25 mg metotreksata enkrat na teden ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost metotreksatu.

Analize populacijske farmakokinetike niso odkrile, da bi metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroidi vplivali na očistek tocilizumaba.

Citokini, kot je IL-6, ki stimulirajo kronično vnetje, zavirajo ekspresijo jetrnih encimov CYP450. Zato se lahko ekspresija CYP450 po uvedbi močnih zaviralcev citokinov, kakršen je tocilizumab, spremeni.

Študije *in vitro* na kulturah človeških jetrnih celic so pokazale, da IL-6 zmanjša ekspresijo encimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Tocilizumab normalizira ekspresijo teh encimov.

V študiji pri bolnikih z RA so se koncentracije simvastatina (CYP3A4) en teden po enkratnem odmerku tocilizumaba znižale za 57 % in dosegle podobne ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravih ljudeh.

Bolnike, zdravljene z individualno prilagojenimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP450 3A4, 1A2 ali 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (z možnim odtegnitvenim sindromom peroralnih glukokortikoidov), atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenpropionon, fenitoin, ciklosporin ali benzodiazepini), morate po uvedbi ali prenehanju dajanja tocilizumaba nadzorovati, ker utegnejo za ohranitev terapevtskega učinka potrebovati večje odmerke. Glede na dolg eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) tocilizumaba lahko njegov učinek na aktivnost encima CYP450 traja še več tednov po koncu zdravljenja.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po končanem zdravljenju.

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi tocilizumaba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale, da pri večjih odmerkih obstaja večje tveganje spontanega splava ali embrio-fetalne smrti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

### Dojenje

Ni znano, ali se tocilizumab pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje tocilizumaba v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom RoActemra je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom RoActemra za žensko.

### Plodnost

Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo vpliva na plodnost med zdravljenjem s tocilizumabom.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo RoActemra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8, omotica).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje opisani neželeni učinki (pojavi se pri  $\geq 5\%$  bolnikov z RA, sJIA, pJIA in CRS, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili) so bili okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol, hipertenzija in zvišanje ALT.

Najbolj resni neželeni učinki so bile resne okužbe, zapleti divertikulitisa in preobčutljivostne reakcije.

Najpogosteje opisani neželeni učinki zdravila (pojavi se pri  $\geq 5\%$  bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom zaradi COVID-19) so bili zvišanje jetrnih transaminaz, zaprtost in okužba sečil.

Preglednica 1 in preglednica 2 prikazujeta neželene učinke zdravila iz kliničnih preskušanj in/ali izkušenj z zdravilom RoActemra po prihodu zdravila na trg na podlagi spontano prijavljenih primerov, v literaturi opisanih primerov in primerov iz programov neintervencijskih študij, navedene po organskih sistemih MedDRA. Ustrezne skupine pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Bolniki z RA

Varnostni profil tocilizumaba so preučevali v štirih s placebom kontroliranih študijah (študije II, III, IV in V), eni z metotreksatom kontrolirani študiji (študija I) ter v njihovih odprtih, podaljšanih fazah (glejte poglavje 5.1).

Obdobje dvojno slepe kontrole je v štirih študijah (študije I, III, IV in V) trajalo 6 mesecev, v eni študiji pa do 2 leti (študija II). V dvojno slepih, kontroliranih študijah je 774 bolnikov dobivalo 4 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom, 1.870 bolnikov 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom oz. drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, 288 bolnikov pa 8 mg/kg tocilizumaba v monoterapiji.

Dolgoročno izpostavljena populacija vključuje vse bolnike, ki so dobili vsaj en odmerek tocilizumaba v obdobju dvojno slepe kontrole ali pa v odprti, podaljšani fazi študij. Od 4009 bolnikov v tej populaciji jih je 3577 zdravilo prejelo vsaj 6 mesecev, 3296 vsaj 1 leto, 2806 vsaj 2 leti ter 1222 3 leta.

*Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih z RA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili v obdobju dvojno slepe kontrole ali v obdobju po prihodu zdravila na trg*

Organski sistem po MedDRA	Skupine pogostnosti s prednostnimi izrazi za neželene učinke			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	celulitis, pljučnica, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, hipofibrinogenemija		
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija (smrtna) <sup>1, 2, 3</sup>
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispneja		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, razjede v ustih, gastritis	vnetje ustne sluznice, razjeda v želodcu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				z zdravili povzročena okvara jeter, hepatitis, zlatenica; zelo redko: odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom <sup>3</sup>
Bolezni sečil			nefrolitiaz	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		periferni edem, preobčutljivostne reakcije		
Preiskave		zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina*		

\*Vključuje povišanja, ki so jih opazili v okviru rutinskih laboratorijskih preiskav (glejte spodnje besedilo).

<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.3.

<sup>2</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>3</sup> Ta neželeni učinek so zabeležili v spremljanju po prihodu zdravila na trg, v kontroliranih kliničnih preskušanjih pa ga niso opazili. Skupina pogostnosti je bila ocenjena kot zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja, izračunana na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih tocilizumabu v kliničnih preskušanjih.

### *Okužbe*

V šestmesečnih kontroliranih študijah je bil delež vseh okužb med uporabo 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 127 na 100 bolnik-let, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 112 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež okužb med uporabo zdravila RoActemra 108 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je bil delež resnih okužb med uporabo 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 5,3 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 3,9 na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V študiji monoterapije je bil delež resnih okužb v skupini, ki je dobivala tocilizumab, 3,6 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, v skupini, ki je dobivala metotreksat, pa 1,5 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež resnih okužb (bakterijskih, virusnih in glivičnih) 4,7 na 100 bolnik-let. Med opisanimi resnimi okužbami, od katerih so se nekatere končale tudi s smrtnim izidom, so bile aktivna tuberkuloza, ki se lahko pojavi v intrapulmonalni ali ekstrapulmonalni obliki, invazivne okužbe pljuč, kot so kandidoza, aspergiloza, kokcidiodomikoza in Pneumocystis jiroveci, pljučnica, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsa in bakterijski artritis. Opisani so bili tudi primeri drugih oportunističnih okužb.

### *Intersticijska bolezen pljuč*

Motnje v delovanju pljuč lahko povečajo tveganje za razvoj okužb. Po prihodu zdravila na trg so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

### *Perforacija v prebavilih*

Med šestmesečnimi kontroliranimi kliničnimi preskušnji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,26 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,28 na 100 bolnik-let. Poročila o perforaciji v prebavilih med zdravljenjem s tocilizumabom so se v glavnem nanašala na zaplete divertikulitisa, vključno z generaliziranim gnojnim peritonitisom, perforacijo v spodnjem delu prebavil, fistulo in abscesom.

### *Reakcije, povezane z infuzijo*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je neželene učinke, povezane z infuzijo (izbrani učinki, ki so se pojavili med infuzijo ali v 24 urah po njej), navedlo 6,9 % bolnikov v skupini, ki je dobivala 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in 5,1 % bolnikov v skupini, ki je dobivala placebo in imunomodulirajoča antirevmatična zdravila. Učinki, opisani med infuzijo, so bile predvsem epizode hipertenzije, učinki, opisani v 24 urah po koncu infuzije, pa so bili glavobol in kožne reakcije (izpuščaj, urtikarija). Ti učinki niso omejili zdravljenja.

Delež anafilaktičnih reakcij (pojavile so se pri skupaj 8 od 4009 bolnikov, 0,2 %) je bil pri odmerku 4 mg/kg nekajkrat večji kot pri odmerku 8 mg/kg. Klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, ki so bile povezane z uporabo tocilizumaba in so zahtevale prekinitev zdravljenja, so zabeležili pri skupaj 56 od 4009 bolnikov (1,4 %), ki so v kontroliranih in odprtih kliničnih študijah dobivali tocilizumab. Te reakcije so se praviloma pojavile med drugo do peto infuzijo tocilizumaba (glejte poglavje 4.4). V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primeru smrti zaradi anafilaksije med zdravljenjem s tocilizumabom (glejte poglavje 4.4).

### *Imunogenost*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih so protitelesa proti tocilizumabu preverili pri skupaj 2876 bolnikih. Od 46 bolnikov (1,6 %), pri katerih so se pojavila protitelesa proti tocilizumabu, jih je 6 imelo spremljajočo klinično pomembno preobčutljivostno reakcijo, ki je v 5 primerih vodila v ukinitve zdravljenja. Pri 30 bolnikih (1,1 %) so se pojavila nevtralizacijska protitelesa.

### *Hematološke nepravilnosti:*

#### *Nevtrofilci*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 0,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Med bolniki, ki se jim je absolutno število nevtrofilcev zmanjšalo na  $< 1 \times 10^9/l$ , se je to pri približno polovici zgodilo v 8 tednih po začetku zdravljenja. O zmanjšanju pod  $0,5 \times 10^9/l$  so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Poročali so o okužbah z nevtropenijo.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila nevtrofilcev ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Trombociti*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih se je število trombocitov zmanjšalo pod  $100 \times 10^3/\mu l$  pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 1 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Ta znižanja so se pojavila brez spremljajočih krvavitev.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila trombocitov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih primerih pancitopenije.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih so prehodno zvišanje ALT/AST na > 3-kratno ZMN zabeležili pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba, pri 4,9 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat, pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, ter pri 1,5 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili.

Če so monoterapiji s tocilizumabom dodali potencialno hepatotoksična zdravila (npr. metotreksat), se je pogostnost zvišanj transaminaz povečala. Zvišanje ALT/AST na > 5-kratno ZMN so opažali pri 0,7 % bolnikov, ki so dobivali tocilizumab v monoterapiji, in pri 1,4 % bolnikov, ki so tocilizumab dobivali v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; pri večini teh so zdravljenje s tocilizumabom ukinili. V obdobju dvojno slepe kontrole je incidenca zvišanja indirektnega bilirubina (parameter rutinskih laboratorijskih preiskav) nad ZMN pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD - disease modifying anti-rheumatic drug), znašala 6,2 %. Pri 5,8 % bolnikov se je indirektni bilirubin zvišal na vrednost med 1-kratno in 2-kratno ZMN; pri 0,4 % bolnikov pa se je zvišal nad 2-kratno ZMN.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja ALT/AST ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Vrednosti lipidov*

Med šestmesečnimi kontroliranimi preskušanjmi je bil pogosto opisan porast vrednosti lipidov, npr. celotnega holesterola, trigliceridov, holesterola LDL in/ali holesterola HDL. Rutinsko laboratorijsko spremljanje je pokazalo, da se je pri približno 24 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali zdravilo RoActemra, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na  $\geq 6,2$  mmol/l, pri 15 % pa dolgotrajno zvišanje LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l. Zvišanje vrednosti lipidov se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.



V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja vrednosti lipidov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Malignomi*

Kliničnih podatkov za oceno možne incidence malignomov po izpostavljenosti tocilizumabu ni dovolj. Dolgoročna ocenjevanja varnosti še potekajo.

#### *Bolezni kože*

Po prihodu zdravila na trg so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu.

#### Bolniki s COVID-19

Ocena varnosti zdravila RoActemra pri COVID-19 temelji na 3 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah (študije ML42528, WA42380 in WA42511). V teh študijah je zdravilo RoActemra skupaj dobilo 974 bolnikov. Zbranih podatkov o varnosti v študiji RECOVERY je bilo malo in tukaj niso predstavljeni.

Dogodke, ki so se v združenju, za varnost ocenljivi populaciji bolnikov iz kliničnih študij ML42528, WA42380 in WA42511 pojavili pri vsaj 3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom RoActemra, in pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, so uvrstili med neželene učinke zdravila. Ti so navedeni v spodnji preglednici 2 po organskih sistemih MedDRA.

*Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov,<sup>1</sup> ugotovljenih v združenju za varnost ocenljivi populaciji iz kliničnih študij zdravila RoActemra pri bolnikih s COVID-19<sup>2</sup>*

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		okužba sečil	
Presnovne in prehranske motnje		hipokaliemija	
Psihiatrične motnje		anksioznost, nespečnost	
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni prebavil		zaprtost, driska, navzea	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih transaminaz	

<sup>1</sup> Bolniki so za vsako kategorijo šteti enkrat, ne glede na število neželenih učinkov.

<sup>2</sup> Vključuje poročane dogodke iz študij WA42511, WA42380 in ML42528, uvrščene med neželene učinke zdravila.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Okužbe*

V združenju za varnost ocenljivi populaciji iz študij ML42528, WA42380 in WA42511 so bili deleži okužb/resnih okužb uravnoteženi med bolniki s COVID-19, ki so prejeli tocilizumab (30,3 %/18,6 %, n = 974), in tistimi, ki so prejeli placebo (32,1 %/22,8 %, n = 483).

Varnostne značilnosti v terapevtski skupini, ki je izhodiščno prejela sistemske kortikosteroide, so se skladale z varnostnimi značilnostmi tocilizumaba v celotni populaciji (preglednica 2). V tej podskupini so se okužbe oz. resne okužbe pojavile pri 27,8 % oz. 18,1 % bolnikov, ki so prejeli intravenski tocilizumab, in pri 30 % oz. 22,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

### Laboratorijske nepravilnosti

Na splošno je bila pojavnost laboratorijskih nepravilnosti pri bolnikih s COVID-19, ki so v randomiziranih, dvojno slepih in s placebom nadzorovanih preskušanjih prejeli en ali dva odmerka zdravila RoActemra intravensko, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo, z nekaj izjemami. Zmanjšanje števila trombocitov in nevtrofilcev ter zvišanje ALT in AST so bili pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra intravensko, pogostejši kot med prejemniki placeba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

### Bolniki s sJIA in pJIA

Varnostni profil tocilizumaba pri pediatrični populaciji je povzet v spodnjih poglavjih za pJIA in sJIA. V splošnem bili so neželeni učinki pri bolnikih s pJIA in sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA (glejte poglavje 4.8).

Neželeni učinki pri bolnikih s pJIA in sJIA, zdravljenih s tocilizumabom, so navedeni v preglednici 2 po organskih sistemih MedDRA. Za posamezen neželeni učinek je ustrezna skupina pogostnosti določena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) ali občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

*Preglednica 3. Seznam neželenih učinkov iz kliničnega preskušanja pri bolnikih s sJIA ali pJIA, zdravljenih s tocilizumabom v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom*

Organski sistem po MedDRA	Prednostni izraz za neželeni učinek	Pogostnost		
		Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni				
	okužbe zgornjih dihal	pJIA, sJIA		
	nazofaringitis	pJIA, sJIA		
Bolezni živčevja				
	glavobol	pJIA	sJIA	
Bolezni prebavil				
	navzea		pJIA	
	driska		pJIA, sJIA	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	reakcije, povezane z infuzijo		pJIA <sup>1</sup> , sJIA <sup>2</sup>	
Preiskave				
	zvišanje jetrnih transaminaz		pJIA	
	zmanjšanje števila nevtrofilcev	sJIA	pJIA	
	zmanjšanje števila trombocitov		sJIA	pJIA
	zvišan holesterol		sJIA	pJIA

<sup>1</sup>Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s pJIA med drugimi vključevale glavobol, navzeo in hipotenzijo.

<sup>2</sup>Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s sJIA med drugimi vključevale kožni izpuščaj, urtikarijo, drisko, nelagodje v epigastriju, bolečine v sklepih in glavobol.

### *Bolniki s pJIA*

Varnostni profil intravenske oblike zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA so proučevali pri 188 bolnikih, starih od 2 do 17 let. Skupna izpostavljenost bolnikov je bila 184,4 bolnik-let. Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s pJIA je navedena v preglednici 3. Neželeni učinki pri bolnikih s pJIA so bili podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA in sJIA (glejte poglavje 4.8). V primerjavi z odraslo populacijo z RA so pri bolnikih s pJIA pogosteje poročali o nazofaringitisu, glavobolu, navzei in zmanjšanem številu nevtrofilcev. Neželeni učinek, o katerem pa so pri populaciji s pJIA poročali redkeje kot pri odrasli populaciji z RA, je bil zvišan holesterol.

### *Okužbe*

Delež okužb v vsej populaciji, ki je prejela tocilizumab, je bil 163,7 na 100 bolnik-let. Najbolj pogosti neželeni učinki so bili nazofaringitis in okužbe zgornjih dihal. Delež resnih okužb je bil številčno večji pri bolnikih s telesno maso < 30 kg, ki so se zdravili z 10 mg/kg tocilizumaba (12,2 na 100 bolnik-let) v primerjavi z bolniki s telesno maso ≥ 30 kg, ki so se zdravili z 8 mg/kg tocilizumaba (4,0 na 100 bolnik-let). Incidenca okužb, zaradi katerih je bilo zdravljenje ukinjeno, je bila prav tako številčno višja pri bolnikih s telesno maso < 30 kg, ki so se zdravili z 10 mg/kg tocilizumaba (21,4 %) v primerjavi z bolniki s telesno maso ≥ 30 kg, ki so se zdravili z 8 mg/kg tocilizumaba (7,6 %).

### *Reakcije, povezane z infuzijo*

Reakcije, povezane z infuzijo, so pri bolnikih s pJIA definirane kot vsi neželeni učinki, ki se pojavijo med infuzijo ali v 24 urah po njej. V vsej populaciji, ki se je zdravila s tocilizumabom, je 11 bolnikov (5,9 %) imelo reakcijo med infuzijo, 38 bolnikov (20,2 %) pa je imelo neželeni učinek v 24 urah po infuziji. Najbolj pogosti neželeni učinki med infuzijo so bili glavobol, navzea in hipotenzija, v 24 urah po infuziji pa omotica in hipotenzija. V splošnem so neželeni učinki, ki se pojavijo med ali v 24 urah po infuziji, podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA in sJIA (glejte poglavje 4.8).

Klinično pomembnih preobčutljivostnih reakcij, povezanih s tocilizumabom, ki bi zahtevale prekinitve zdravljenja, ni bilo.

### *Imunogenost*

Pri enem bolniku, ki se je zdravil z 10 mg/kg v skupini s telesno maso < 30 kg, so se pojavila protitelesa proti tocilizumabu brez preobčutljivostne reakcije. Bolnika so nato iz študije izključili.

### *Nevtrofilci*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$  pojavilo pri 3,7 % bolnikov v celotni populaciji, ki je prejela tocilizumab.

### *Trombociti*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je število trombocitov zmanjšalo na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  pri 1 % bolnikov v celotni populaciji, ki je prejela tocilizumab, brez sočasnih krvavitev.

### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem se je porast ALT na  $\geq 3$ -kratno ZMN pojavil pri 3,7 % bolnikov v celotni populaciji, ki je prejela tocilizumab, porast AST na  $\geq 3$ -kratno ZMN pa pri < 1 % bolnikov v celotni populaciji, ki je prejela tocilizumab.

### *Vrednosti lipidov*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem pri uporabi intravenske oblike zdravila RoActemra v študiji WA19977 je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 3,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 10,4 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

### *Bolniki s sJIA*

Varnostni profil intravenske oblike zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA so preučevali pri 112 bolnikih, starih od 2 do 17 let. V 12-tedenski, dvojno slepi, kontrolirani fazi je 75 bolnikov prejelo tocilizumab (8 mg/kg ali 12 mg/kg telesne mase). Po 12. tednih ali ob prehodu na zdravljenje RoActemra zaradi poslabšanja bolezni so bolnike zdravili v odprti, podaljšani fazi.

V splošnem so bili neželeni učinki pri bolnikih s sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA (glejte poglavje 4.8). Pogostnost neželenih učinkov pri bolnikih s sJIA je prikazana v preglednici 3. V primerjavi z odraslo populacijo z RA so pri bolnikih s sJIA pogosteje poročali o nazofaringitisu, zmanjšanem številu nevtrofilcev, zvišanju jetrnih transaminaz in driski. Neželeni učinek, o katerem pa so pri populaciji s sJIA poročali redkeje kot pri odrasli populaciji z RA, je bil zvišan holesterol.

### *Okužbe*

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je bil delež vseh okužb v skupini, ki je prejela intravensko obliko zdravila RoActemra, 344,7 na 100 bolnik-let in 287,0 na 100 bolnik-let v skupini, ki je prejela placebo. V odprti, podaljšani fazi (del II) je celokupen delež okužb ostal podoben in sicer 306,6 na 100 bolnik-let.

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je bil delež resnih okužb v skupini, ki je prejela intravensko obliko zdravila RoActemra, 11,5 na 100 bolnik-let. Po enem letu je v odprti, podaljšani fazi celoten delež resnih okužb ostal stabilen pri 11,3 na 100 bolnik-let. Resne okužbe, o katerih so poročali, so bile podobne kot tiste, opažene pri bolnikih z RA, dodatno pa so poročali še o noricah in vnetju srednjega ušesa.

### *Reakcije, povezane z infuzijo*

Reakcije, povezane z infuzijo, so definirane kot vsi neželeni učinki, ki se pojavijo med ali v 24 urah po njej. V 12-tedenski, kontrolirani fazi je 4 % bolnikov iz skupine, ki je prejela tocilizumab, imelo neželene učinke, ki so se pojavili med infuzijo. En neželeni učinek (angioedem) so ocenili kot resen ter življenje ogrožajoč in bolniku so študijsko zdravilo ukinili.

V 12-tedenski, kontrolirani fazi je 16 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab in 5,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo, doživelo neželeni učinek v 24 urah po infuziji. V skupini, ki je prejela tocilizumab, so med neželenimi učinki opazili izpuščaj, urtikarijo, drisko, nelagodje v epigastriju, bolečine v sklepih in glavobol. Enega izmed teh neželenih učinkov, urtikarijo, so šteli za resnega.

Klinično pomembna preobčutljivostna reakcija, povezana s tocilizumabom, ki je povzročila ukinitve zdravljenja, je bila opisana pri 1 od 112 bolnikov (< 1 %), zdravljenih s tocilizumabom med kontroliranim in odprtim kliničnim preskušanjem.

### *Imunogenost*

Vseh 112 bolnikov so pred začetkom zdravljenja testirali na protitelesa proti tocilizumabu. Pri dveh bolnikih so se pojavila protitelesa proti tocilizumabu, eden od njiju je imel preobčutljivostno reakcijo, ki je vodila v ukinitve zdravljenja. Incidenca nastanka protiteles proti tocilizumabu je lahko podcenjena zaradi interference tocilizumaba z analizo in višje koncentracije zdravila, opažene pri otrocih v primerjavi z odraslimi.

### *Nevtrofilci*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$  pojavilo pri 7 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab, v skupini, ki je prejela placebo, pa ni bilo zmanjšanja.

V odprti, podaljšani fazi se je zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$  pojavilo pri 15 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab.

### *Trombociti*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski kontrolirani fazi se je število trombocitov zmanjšalo na  $\leq 100 \times 10^3/\mu l$  pri 3 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo in pri 1 % v skupini, ki je prejela tocilizumab.

V odprti, podaljšani fazi se je zmanjšanje števila trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$  pojavilo pri 3 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab, brez sočasnih krvavitev.

### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi se je pri bolnikih v skupini, ki je prejela tocilizumab, porast ALT na  $\geq 3$ -kratno ZMN pojavil pri 5 % bolnikov (v skupini, ki je prejela placebo pri 0 %), porast AST na  $\geq 3$ -kratno ZMN pa pri 3 % bolnikov (v skupini, ki je prejela placebo pri 0 %).

V odprti, podaljšani fazi se je porast ALT na  $\geq 3$ -kratno ZMN pojavil pri 12 % bolnikov, porast AST na  $\geq 3$ -kratno ZMN pa pri 4 % bolnikov v skupini, ki je prejela tocilizumab.

#### *Imunoglobulin G*

Vrednosti protiteles IgG se med zdravljenjem znižajo. Znižanje na spodnjo mejo normale se je pojavilo pri 15 bolnikih v določenem trenutku med študijo.

#### *Vrednosti lipidov*

Med rutinskim laboratorijskim spremljanjem v 12-tedenski, kontrolirani fazi (študija WA18221) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 13,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 33,3 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

V odprti, podaljšani fazi (študija WA18221) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 13,2 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 27,7 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

#### Bolniki s CRS

Varnost tocilizumaba pri CRS so ocenili v retrospektivni analizi podatkov iz kliničnih preskušanj, kjer so 51 bolnikov zdravili zaradi hudega ali življenje ogrožajočega CRS, povzročena s T-celicami s himernim antigenskim receptorjem. Bolniki so prejeli intravenski tocilizumab v odmerku 8 mg/kg (bolniki, lažji od 30 kg, v odmerku 12 mg/kg) z ali brez dodatnih velikih odmerkov kortikosteroidov. Mediana prejetih odmerkov tocilizumaba je bila 1 (razpon: 1 - 4 odmerki).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila RoActemra je malo. Opisan je en primer naključnega prevelikega odmerjanja, pri katerem je bolnik z multiplim mielomom dobil 40 mg/kg v enem odmerku. Opazili niso nobenih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili enkratne odmerke do 28 mg/kg, ni bilo resnih neželenih učinkov, opazili pa so nevtropenijo, ki omejuje odmerke.

#### Pediatrična populacija

Primerov prekomernega odmerjanja v pediatrični populaciji ni bilo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov; oznaka ATC: L04AC07.

#### Mehanizem delovanja

Tocilizumab se specifično veže na topne in membransko vezane receptorje za IL-6 (sIL-6R in mIL-6R). Ugotovljeno je, da tocilizumab zavira signaliziranje prek sIL-6R in mIL-6R. IL-6 je pleiotropen proinflamatorni citokin, ki nastaja v različnih vrstah celic, med drugim v celicah T in B, monocitih in fibroblastih. IL-6 je vpleten v različna fiziološka dogajanja, npr. aktiviranje celic T, indukcijo sekrecije imunoglobulinov, indukcijo jetrne sinteze beljakovin akutne faze in stimulacijo hematopoeze. IL-6 je

domnevno vpleten v patogenezo nekaterih bolezni, med drugim vnetnih bolezni, osteoporozе in neoplazem.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah pri bolnikih z RA, zdravljenih s tocilizumabom, so opažali hitro znižanje CRP, hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR), serumskega amiloida A (SAA) in fibrinogena. Skladno z vplivom na reaktante akutne faze je bilo zdravljenje s tocilizumabom povezano z zmanjšanjem števila trombocitov znotraj normalnega območja. Opažali so povečanje koncentracije hemoglobina, ker tocilizumab zmanjša učinke IL-6 na nastajanje hepcidina in tako poveča razpoložljivost železa. Pri bolnikih, ki so dobivali tocilizumab, so ugotovili zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje že 2. teden, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja.

Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili tocilizumab v odmerkih od 2 do 28 mg/kg, je bilo absolutno število nevtrofilcev najmanjše 3 do 5 dni po prejemu zdravila. Potem se je število nevtrofilcev povečevalo nazaj proti izhodiščni vrednosti v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih z RA se je po prejemu tocilizumaba absolutno število nevtrofilcev spreminjalo na podoben način (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s COVID-19, ki so prejeli en odmerek 8 mg/kg tocilizumaba intravensko, so zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje opazili že 7. dan.

#### Bolniki z RA

##### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost tocilizumaba za ublažitev znakov in simptomov RA so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih študijah. Študije od I do V so zajele bolnike, stare  $\geq 18$  let, ki so imeli aktiven RA, diagnosticiran po merilih Ameriškega revmatološkega združenja ACR (American College of Rheumatology) in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

V študiji I so tocilizumab uporabljali kot monoterapijo in ga dajali intravensko na štiri tedne. V študijah II, III in V so tocilizumab dajali intravensko na štiri tedne v kombinaciji z metotreksatom; primerjava je bila kombinacija placeba in metotreksata. V študiji IV so tocilizumab dajali intravensko na 4 tedne v kombinaciji z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; primerjava je bila kombinacija placeba in imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Primarni cilj vsake od petih študij je bil delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli odziv ACR 20.

Študija I je ocenila 673 bolnikov, ki 6 mesecev pred randomizacijo niso dobivali metotreksata, predhodnega zdravljenja z metotreksatom pa niso prekinili zaradi klinično pomembnih toksičnih učinkov ali nezadostnega odziva. Večina bolnikov (67 %) dotlej še ni dobivala metotreksata. Tocilizumab so uporabljali kot monoterapijo v odmerku 8 mg/kg na štiri tedne. Primerjalna skupina so bili bolniki, ki so tedensko dobivali metotreksat (odmerek so jim prilagajali od 7,5 mg do največ 20 mg na teden v obdobju osmih tednov).

Študija II je bila dveletna študija z načrtovano analizo v 24., 52. ter 104. tednu, ocenila je 1196 bolnikov z nezadostnim kliničnim odzivom na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali 52 tednov na štiri tedne kot terapijo z dvojno slepo kontrolo, v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden). Po 52. tednu so imeli vsi bolniki možnost prejemati odprto zdravljenje s tocilizumabom v odmerku 8 mg/kg. Od bolnikov, ki so zaključili študijo, in ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom, jih je 86 % prejelo odprto zdravljenje s tocilizumabom 8 mg/kg v 2. letu. Primarni cilj v 24. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20. Po 52 tednih ter 104 tednih sta bila dodatna primarna cilja preprečitev okvare sklepov in izboljšanje funkcijske zmogljivosti.

Študija III je ocenila 623 bolnikov, ki se klinično niso dovolj odzvali na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

Študija IV je ocenila 1220 bolnikov, ki se niso zadostno odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Odmerke 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnimi odmerki imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil.

Študija V je ocenila 499 bolnikov, ki se niso dovolj odzvali na zdravljenje z enim ali več zaviralci TNF ali takšnega zdravljenja niso prenesli. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo. Odmerke 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

#### *Klinični odziv*

V vseh študijah so bili deleži odzivov ACR 20, 50 in 70 po 6 mesecih statistično značilno večji med bolniki, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba kot med bolniki v kontrolnih skupinah (preglednica 4). V študiji I so dokazali superiornost 8 mg/kg tocilizumaba nad primerjalno učinkovino metotreksatom.

Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih podoben, neodvisno od prisotnosti revmatoidnega faktorja, starosti, spola, rase, števila predhodnih zdravljenj ali stanja bolezni. Čas do začetka odziva je bil hiter (že 2. teden), stopnja odziva pa se je v nadaljevanju zdravljenja še naprej izboljševala. Nprekinjene trajne odzive prek 3 let so opazili v odprtih, podaljšanih fazah študij I - V.

V vseh študijah so med zdravljenjem z 8 mg/kg tocilizumaba v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili zabeležili značilno izboljšanje vseh posameznih elementov odziva ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo oceno bolezni, kazalci preostalih sposobnosti, oceno bolečine in CRP.

Bolniki v študijah I–V so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) od 6,5 do 6,8. Pri bolnikih, zdravljenih s tocilizumabom, so ugotovili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,1 do 3,4 od izhodišča v primerjavi s kontrolnimi bolniki (1,3 do 2,1). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 ( $DAS28 < 2,6$ ), je bil po 24 tednih značilno večji med bolniki, ki so dobivali tocilizumab (28–34 %), kot med kontrolnimi bolniki (1–12 %). V študiji II je 65 % bolnikov doseglo  $DAS28 < 2,6$  po 104 tednih v primerjavi z 48 % bolnikov po 52 tednih ter 33 % bolnikov po 24 tednih.

V kumulativni analizi študij II, III in IV je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70, značilno večji med prejemniki 8 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili kot med prejemniki 4 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (ACR 20: 59 % v prim. s 50 %, ACR 50: 37 % v prim. s 27 %, ACR 70: 18 % v prim. z 11 %;  $p < 0,03$ ). Podobno je dosegel remisijo glede na DAS28 ( $DAS28 < 2,6$ ) značilno večji delež bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, kot bolnikov, ki so dobivali 4 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (31 % v prim. s 16 %;  $p < 0,0001$ ).

Preglednica 4. Odzivi ACR v študijah, kontroliranih s placebom/metotreksatom/imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (% bolnikov)

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

DMARD - imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (Disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0,01$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/immunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/immunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

#### Pomembnejša klinična odzivnost

Po 2 letih zdravljenja s tocilizumabom v kombinaciji z metotreksatom je 14 % bolnikov doseglo pomembnejšo klinično odzivnost (vzdrževanje odziva ACR 70 24 tednov ali več).

#### Radiološka ocena

V študiji II so pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo ocene po modificiranem Sharpu in njenih elementov: ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali tocilizumab, so potrdili zavrtje strukturne okvare sklepov, saj je bilo na rentgenskih posnetkih značilno manj znakov napredovanja bolezni kot pri bolnikih v kontrolni skupini (preglednica 5).

V odprti, podaljšani fazi študije II se je zaviranje strukturne okvare sklepov pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab in metotreksat, ohranilo v drugem letu zdravljenja. Povprečna sprememba celotne ocene po Sharp-Genant od izhodišča po 104 tednih je bila signifikantno nižja pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino s tocilizumabom 8 mg/kg ter metotreksatom ( $p < 0,0001$ ), v primerjavi s tistimi, ki so bili randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom.

Preglednica 5. Povprečne radiološke spremembe v 52 tednih študije II

	Placebo + MTX (+ TCZ od 24. tedna) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Celotna ocena po Sharp-Genant	1,13	0,29*
Ocena erozij	0,71	0,17*
Ocena zožitve sklepne špranje	0,42	0,12**

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom

\*\* -  $p < 0,005$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom



Po 1 letu zdravljenja s tocilizumabom in metotreksatom pri 85 % bolnikov (n = 348) ni bilo napredovanja strukturne okvare sklepov, opredeljene kot spremembe v celotni oceni po Sharpu 0 ali manj, v primerjavi s 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo in metotreksat (n = 290) ( $p \leq 0,001$ ). To se je ohranilo po 2 letih zdravljenja (83 %; n = 353). Pri 93 % (n = 271) bolnikov ni bilo napredovanja med 52. in 104. tednom.

#### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

S tocilizumabom zdravljeni bolniki so dosegli izboljšanje vseh izidov po navedbi bolnikov: vprašalniki HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) in FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, so v primerjavi s tistimi, ki so dobivali imunomodulirajoča zdravila, ugotovili statistično značilno izboljšanje ocen po HAQ-DI. Med odprto, podaljšano fazo študije II je bilo izboljšanje funkcijske zmogljivosti ohranjeno do 2 leti. Po 52. tednu je povprečna sprememba po HAQ-DI znašala - 0,58 v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom v primerjavi z - 0,39 v skupini s placebom in metotreksatom. Povprečna sprememba po HAQ-DI je bila po 104. tednu v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom ohranjena (- 0,61).

#### *Koncentracija hemoglobina*

Po 24 tednih so pri tocilizumabu v primerjavi z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ugotovili statistično značilno izboljšanje koncentracije hemoglobina ( $p < 0,0001$ ). Povprečna koncentracija hemoglobina se je povečala do 2. tedna in je ves čas do 24. tedna ostala v normalnem območju.

#### *Tocilizumab v primerjavi z adalimumabom v monoterapiji*

V 24-tedenski dvojno slepi študiji VI (WA19924) so pri 326 bolnikih z RA, ki niso prenašali metotreksata ali za katere so smatrali, da nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno (vključno s tistimi, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom) primerjali zdravljenje s tocilizumabom v monoterapiji z zdravljenjem z adalimumabom v monoterapiji. Bolniki v skupini s tocilizumabom so prejeli intravensko infuzijo tocilizumaba (8 mg/kg) vsake 4 tedne in subkutano injekcijo placeba vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini z adalimumabom so prejeli subkutano injekcijo adalimumaba (40 mg) vsaka 2 tedna in intravensko infuzijo placeba vsake 4 tedne. Učinek zdravljenja s tocilizumabom je bil statistično značilno boljši kot z adalimumabom v kontroli aktivnosti bolezni od začetka zdravljenja do 24. tedna za primarni cilj študije, spremembo DAS28, in za vse sekundarne cilje (preglednica 6).

*Preglednica 6. Rezultati učinkovitosti za študijo VI (WA19924)*

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (s.c.) n = 163	p-vrednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarni cilj – povprečna sprememba od začetka zdravljenja do 24. tedna</b>			
<b>DAS28 (prilagojena povprečna vrednost)</b>	<b>-1,8</b>	<b>-3,3</b>	
<b>Razlika v prilagojeni povprečni vrednosti (95-% interval zaupanja)</b>		<b>-1,5 (-1,8, -1,1)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Sekundarni cilji – delež odzivnih bolnikov v 24. tednu <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
odziv ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odziv ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odziv ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p vrednost je prilagojena glede na regijo in trajanje RA za vse končne cilje ter dodatno za začetno vrednost pri vseh nadaljnjih končnih ciljih.

<sup>b</sup> Za manjkajoče podatke so uporabili imputacijo za neodzivne bolnike. Za nadzor multiplicitete so uporabili Holm-Bonferronijevo korekcijo.

Celokupni klinični profil neželenih učinkov je bil pri tocilizumabu in adalimumabu podoben. Delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki je bil med zdravljenima skupinama uravnotežen (tocilizumab 11,7 % v primerjavi z adalimumabom 9,9 %). Tipi neželenih učinkov v skupini s tocilizumabom so bili skladni z znanim varnostnim profilom tocilizumaba, o neželenih učinkih so poročali s podobno pogostnostjo v primerjavi s preglednico 1. O večji incidenci infekcijskih in parazitskih bolezni so poročali v skupini s tocilizumabom (48 % v primerjavi z 42 %), razlik v incidenci resnih okužb pa ni bilo (3,1 %). Pri obeh študijskih zdravljenjih so se pojavili enaki vzorci sprememb laboratorijskih varnostnih parametrov (zmanjšanje števila nevtrofilcev in trombocitov, zvišanje ALT, AST in lipidov), vendar pa je bila pri tocilizumabu v primerjavi z adalimumabom magnituda spremembe in pogostnost izraženih nepravilnosti večja. Pri štirih bolnikih (2,5 %) iz skupine, ki je prejela tocilizumab in dveh bolnikih (1,2 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 po CTC. Pri enajstih bolnikih (6,8 %) iz skupine, ki je prejela tocilizumab in petih bolnikih (3,1 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zvišanje ALT stopnje 2 ali več po CTC. Povprečno povišanje LDL od pričetka zdravljenja je bilo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) pri bolnikih v skupini s tocilizumabom in 0,19 mmol/l (7 mg/dl) pri bolnikih v skupini z adalimumabom. Varnost, ki so jo opazili v skupini s tocilizumabom, je bila v skladu z znanim varnostnim profilom tocilizumaba, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1).

### ***Bolniki, ki se še niso zdravili z metotreksatom; zgodnji RA***

Študija VII (WA19926) je bila dveletna študija z načrtovano primarno analizo v 52. tednu; ocenila je 1162 odraslih bolnikov z zmernim do hudim, aktivnim, zgodnjim RA (povprečno trajanje bolezni  $\leq 6$  mesecev), ki se še niso zdravili z metotreksatom. Približno 20 % bolnikov je prejelo predhodno zdravljenje z DMARD, z izjemo metotreksata. Ta študija je ocenjevala učinkovitost intravensko danega tocilizumaba 4 mg/kg ali 8 mg/kg vsake 4 tedne v kombinaciji z metotreksatom, intravensko danega tocilizumaba 8 mg/kg v monoterapiji in metotreksata v monoterapiji na zmanjšanje znakov in simptomov ter hitrosti napredovanja okvare sklepov v 104 tednih. Primarni cilj je bil delež bolnikov, ki so dosegli remisijo glede na DAS28 ( $\text{DAS28} < 2,6$ ) v 24. tednu. V skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom ter skupini s tocilizumabom v monoterapiji je primarni cilj dosegel signifikantno večji delež bolnikov v primerjavi s samim metotreksatom. V skupini s tocilizumabom 8 mg/kg in metotreksatom so bili statistično značilni tudi rezultati za ključne sekundarne cilje. Številčno večje odzive v primerjavi s samim metotreksatom so opazili v skupini s tocilizumabom 8 mg/kg v monoterapiji pri vseh sekundarnih ciljih, vključno z radiološkimi. V tej študiji so analizirali tudi remisijo glede na ACR/EULAR (na osnovi Boolean in Index definicije), ki sta bila vnaprej določena eksplorativna cilja – v skupinah s tocilizumabom so opazili večje odzive. Rezultati iz študije VII so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti za študijo VII (WAI9926) pri bolnikih z zgodnjim RA, ki se še niso zdravili z metotreksatom

		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
		<b>Primarni cilj</b>			
remisija glede na DAS28					
24. teden	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		<b>Ključni sekundarni cilji</b>			
remisija glede na DAS28					
52. teden	ACR, n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. teden	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. teden	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 (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča)					
52. teden		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		<b>Radiološki cilji (povprečna sprememba od izhodišča)</b>			
52. teden	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	ocena erozij	0,05**	0,15	0,25	0,63
	ocena zožitve sklepne špranje	0,03	0,11	0,17	0,51
	Ne-napredovanje, merjeno radiološko n (%) (sprememba od izhodišča v mTSS ≤ 0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		<b>Eksplorativni cilji</b>			
24. teden:	ACR/EULAR remisija (Boolean), n (%)	47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
	ACR/EULAR remisija (Index), n (%)	73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. teden:	ACR/EULAR remisija (Boolean), n (%)	59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR remisija (Index), n (%)	83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - ocena po prirejeni Sharpovi lestvici (mTSS, modified Total Sharp Score)

Vse primerjave glede učinkovitosti so opravili s placebom + MTX. \*\*\*p ≤ 0,0001; \*\*p < 0,001; \*p < 0,05;

‡ p-vrednost < 0,05 v primerjavi s placebom + MTX, a cilj je bil eksplorativen (ni bil vključen v hierarhijo statističnega testiranja, zato ga niso kontrolirali glede številčnosti)

MTX - metotreksat

## COVID-19

Klinična učinkovitost

### Študija delovne skupine RECOVERY (randomizirano ovrednotenje zdravljenja COVID-19) pri hospitaliziranih odraslih z diagnozo COVID-19

Študija RECOVERY je bila obsežna, randomizirana, nadzorovana, odprta, multicentrična študija, izvedena v Veliki Britaniji za oceno učinkovitosti in varnosti različnih načinov zdravljenja hospitaliziranih odraslih bolnikov s hudo boleznijo COVID-19. Vsi primerni bolniki so dobili standardno terapijo in opravili so začetno (glavno) randomizacijo. Za študijo primerni bolniki so imeli klinične znake skladne z okužbo s SARS-CoV-2, ali pa je bila okužba laboratorijsko potrjena. Sočasno

niso imeli medicinskih kontraindikacij za zdravljenje z nobenim od predvidenih študijskih zdravil. Bolniki s kliničnimi znaki napredujočega COVID-19 (opredeljenega kot nasičenost s kisikom  $< 92\%$  na sobnem zraku ali potreba po dodatku kisika in  $\text{CRP} \geq 75 \text{ mg/l}$ ) so bili primerni za drugo randomizacijo, s katero so bili razvrščeni v skupino, ki je dobivala intravenski tocilizumab ali v skupino na standardni terapiji.

Analize učinkovitosti so opravili v populaciji z-namenom-zdravljenja (ITT – intent-to-treat), ki je obsegala 4116 randomiziranih bolnikov: 2022 v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo ter 2094 v skupini samo s standardno terapijo. Izhodiščne demografske in bolezenske značilnosti populacije ITT so bile med terapevtskima skupinama dobro uravnotežene. Povprečna starost udeležencev je bila 63,6 let (standardni odklon [SD] 13,6 let). Večina bolnikov je bila moških (67 %) in belcev (76 %). Mediana koncentracija (razpon) CRP je bila 143 mg/l (75-982).

Izhodiščno 0,2 % ( $n = 9$ ) bolnikov ni potrebovalo dodatka kisika, 45 % bolnikov je dobivalo kisik z nizkim pretokom, 41 % jih je potrebovalo neinvazivno ventilacijo ali kisik z visokim pretokom, 14 % bolnikov je potrebovalo invazivno mehansko ventilacijo; 82 % bolnikov je prejelo sistemske kortikosteroide (opredeljeni kot bolniki, ki so začeli zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi pred ali v času randomizacije). Najpogostejše sočasne kronične bolezni so bile sladkorna bolezen (28,4 %), bolezen srca (22,6 %) in kronična pljučna bolezen (23,3 %).

Primarni izid je bil čas do smrti v obdobju do 28. dneva. Razmerje ogroženosti med skupino s tocilizumabom in standardno terapijo ter skupino samo na standardni terapiji je bilo 0,85 (95-% IZ: od 0,76 do 0,94) in razlika je bila statistično značilna ( $p = 0,0028$ ). Ocenjena verjetnost smrti do 28. dneva je bila v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 30,7 % in v skupini na standardni terapiji 34,9 %. Ocenjena razlika tveganj je bila -4,1 % (95-% IZ: -7,0 % do -1,3 %); to se sklada s primarno analizo. Razmerje ogroženosti za vnaprej opredeljeno podskupino bolnikov, ki so izhodiščno prejeli sistemske kortikosteroide, je bilo 0,79 (95-% IZ: od 0,70 do 0,89), za vnaprej opredeljeno podskupino, ki izhodiščno ni prejela sistemskih kortikosteroidov, pa 1,16 (95-% IZ: od 0,91 do 1,48).

Mediani čas do odpusta iz bolnišnice je bil v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 19 dni in v skupini, ki je dobivala samo standardno terapijo  $> 28$  dni (razmerje ogroženosti [95-% IZ] = 1,22 [od 1,12 do 1,33]).

Med bolniki, ki izhodiščno niso potrebovali invazivne mehanske ventilacije, je bil delež tistih, ki so do 28. dneva potrebovali mehansko ventilacijo ali so umrli, v skupini s tocilizumabom in standardno terapijo 35 % (619/1754) in v skupini samo na standardni terapiji 42 % (754/1800) (razmerje tveganj [95-% IZ] = 0,84, [od 0,77 do 0,92]  $p < 0,0001$ ).

### Pediatrična populacija

#### *Bolniki s sJIA*

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost tocilizumaba za zdravljenje aktivnega sJIA so ocenili v 12-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji z vzporednima skupinama in dvema rokama. Pri bolnikih, vključenih v študijo, je bolezen trajala vsaj 6 mesecev, bila je aktivna, vendar ob vključitvi bolniki niso doživljali nenadnega poslabšanja bolezni, za katerega bi potrebovali odmerke kortikosteroida, večje od ekvivalenta 0,5 mg/kg prednizona. Učinkovitosti za zdravljenje sindroma aktivacije makrofagov niso proučevali.

Bolniki (zdravljeni z metotreksatom ali brez njega) so bili randomizirani (tocilizumab:placebo = 2:1) v eno od dveh skupin. Infuzije tocilizumaba v odmerku 8 mg/kg za bolnike  $\geq 30$  kg ali 12 mg/kg za bolnike  $< 30$  kg je vsake dva tedna prejelo 75 bolnikov, infuzije placeba vsake dva tedna pa 37 bolnikov. Prilagoditev odmerka kortikosteroidov je bila dovoljena od 6. tedna za bolnike, ki so dosegli odziv JIA ACR 70. Po 12 tednih ali zaradi poslabšanja bolezni so bili bolniki zdravljeni v odprti fazi z odmerjanjem primernim telesni masi.

### *Klinični odziv*

Primarni cilj je bil delež bolnikov z najmanj 30-% izboljšanjem v osnovnem naboru JIA ACR (odziv JIA ACR 30) v 12. tednu brez povišane telesne temperature (brez povišane telesne temperature  $\geq 37,5$  °C v preteklih 7 dneh). 85 % (64/75) bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom in 24,3 % (9/37) bolnikov, zdravljenih s placebo, je doseglo ta cilj. Ta deleža sta bila občutno signifikantno različna ( $p < 0,0001$ ).

Odstotki bolnikov, ki so dosegli odzive JIA ACR 30, 50, 70 in 90 so prikazani v preglednici 8.

*Preglednica 8. Odziv JIA ACR po 12 tednih (% bolnikov)*

<b>Odziv</b>	<b>tocilizumab n = 75</b>	<b>placebo n = 37</b>
JIA ACR 30	90,7 % <sup>1</sup>	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % <sup>1</sup>	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % <sup>1</sup>	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % <sup>1</sup>	5,4 %

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebo

### *Sistemske učinki*

Od bolnikov, ki so imeli pred začetkom zdravljenja povišano telesno temperaturo zaradi sJIA, jih 85 % v skupini, ki je prejela tocilizumab, po 12 tednih ni imelo povišane telesne temperature (brez povišane telesne temperature  $\geq 37,5$  °C v preteklih 14 dneh), v primerjavi z 21 % bolnikov, ki so prejeli placebo ( $p < 0,0001$ ).

Prilagojena povprečna sprememba v bolečini VAS po 12 tednih zdravljenja s tocilizumabom je bila zmanjšanje za 41 točk na skali 0-100 v primerjavi z zmanjšanjem za 1 za bolnike, ki so prejeli placebo ( $p < 0,0001$ ).

### *Prilagoditev odmerka kortikosteroida*

Bolnikom, ki so dosegli odziv JIA ACR 70, so lahko zmanjšali odmerek kortikosteroida. Sedemnajstim (24 %) bolnikom, ki so se zdravili s tocilizumabom, v primerjavi z 1 (3 %) bolnikom, ki je prejel placebo, so lahko zmanjšali odmerek kortikosteroida za najmanj 20 % brez posledičnega poslabšanja merila JIA ACR 30 ali pojava sistemskih simptomov do 12. tedna ( $p = 0,028$ ). Zmanjšanja odmerkov kortikosteroidov so se nadaljevala, v 44. tednu peroralnih kortikosteroidov ni prejelo 44 bolnikov, ki so ohranili odziv JIA ACR.

### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

V 12. tednu je bil delež bolnikov, zdravljenih s tocilizumabom, pri katerih je bilo vsaj minimalno klinično pomembno izboljšanje glede na vprašalnik Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index (definirano kot individualno zmanjšanje celokupne ocene  $\geq 0,13$ ) signifikantno večji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (77 % v primerjavi z 19 %) ( $p < 0,0001$ ).

### *Laboratorijski parametri*

Petdeset od petinsedemdeset (67 %) bolnikov, ki so se zdravili s tocilizumabom, je imelo hemoglobin pred začetkom zdravljenja pod spodnjo mejo normale. Štiridesetim (80 %) od teh bolnikov se je hemoglobin na vrednost znotraj normale zvišal do 12. tedna v primerjavi z 2 od 29 (7 %) bolnikov, ki so prejeli placebo in ki so imeli pred začetkom zdravljenja hemoglobin pod spodnjo mejo normale ( $p < 0,0001$ ).

## Bolniki s pJIA

### Klinična učinkovitost

Učinkovitost tocilizumaba pri otrocih z aktivnim pJIA so ocenili v študiji WA19977, sestavljeni iz treh delov, vključno z odprtim, podaljšanim spremljanjem. V I. delu je bilo 16-tedensko aktivno uvajalno zdravljenje s tocilizumabom (n = 188), sledil je II., 24-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani del (n = 163) in III., 64-tedenski odprti del. V I. delu so primerni bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg prejeli 4 odmerke po 8 mg/kg tocilizumaba i.v. vsake 4 tedne. Bolnike s telesno maso  $< 30$  kg so randomizirali v razmerju 1:1, dobili so 4 odmerke tocilizumaba po 8 mg/kg ali 10 mg/kg i.v. vsake 4 tedne. Bolniki, ki so zaključili I. del študije in so po 16. tednih dosegli najmanj odziv JIA ACR 30 glede na izhodiščno vrednost, so se lahko vključili v slepo fazo odtegnitve (II. del študije). V II. delu so bili bolniki randomizirani v skupino, ki je prejela tocilizumab (enak odmerek kot v I. fazi) ali placebo v razmerju 1:1, stratifikacijo so naredili glede na sočasno uporabo metotreksata in kortikosteroidov. Vsak bolnik je z zdravljenjem v II. delu študije nadaljeval do 40. tedna ali dokler ni izpolnil merila JIA ACR 30 za nenadno poslabšanje bolezni (glede na 16. teden) in je bil upravičen do reševalnega zdravljenja s tocilizumabom (z enakim odmerkom kot v I. delu).

### Klinični odziv

Primarni cilj je bil ugotoviti delež bolnikov pri katerih se je bolezen v 40. tednu nenadno poslabšala glede na 16. teden, ocenjeno z merilom JIA ACR 30. Do nenadnega poslabšanja bolezni je prišlo pri 48,1 % (39/81) bolnikih, ki so se zdravili s placebom, v primerjavi s 25,6 % (21/82) bolnikov, ki so se zdravili s tocilizumabom. Ta deleža sta bila statistično signifikantno različna ( $p = 0,0024$ ).

Ob zaključku I. dela so bili odzivi JIA ACR 30 89,4 %, JIA ACR 50 83,0 %, JIA ACR 70 62,2 % in JIA ACR 90 26,1 %.

V preglednici 9 so prikazani deleži bolnikov, ki so med fazo odtegnitve (II. del) po 40 tednih dosegli odzive JIA ACR 30, 50 in 70 glede na izhodiščno vrednost. V tej statistični analizi so bolnike, ki se jim je v II. delu bolezen nenadno poslabšala (in so prejeli reševalno zdravljenje s tocilizumabom) ali so bili iz študije izključeni, šteli kot neodzivne. Dodatna analiza odzivov JIA ACR s podatki po 40 tednih je pokazala, da je 95,1 % bolnikov, ki so nepretrgano prejeli zdravljenje s tocilizumabom, doseglo odziv JIA ACR 30 ali več, pri čemer niso upoštevali ali se jim je bolezen nenadno poslabšala ali ne.

Preglednica 9. Odziv JIA ACR po 40 tednih glede na izhodiščno vrednost (delež bolnikov)

Odziv	tocilizumab n = 82	placebo n = 81
JIA ACR 30	74,4 %*	54,3 %*
JIA ACR 50	73,2 %*	51,9 %*
JIA ACR 70	64,6 %*	42,0 %*

\* $p < 0,01$ , tocilizumab v primerjavi s placebom

Število aktivnih sklepov se je signifikantno zmanjšalo v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri bolnikih, ki so prejeli tocilizumab v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (prilagojeni povprečni spremembi: -14,3 v primerjavi z -11,4;  $p = 0,0435$ ). Zdravnikova celokupna ocena aktivnosti bolezni izmerjena po lestvici 0–100 mm je pokazala večje zmanjšanje aktivnosti bolezni za tocilizumab v primerjavi s placebom (prilagojeni povprečni spremembi: -45,2 mm v primerjavi z -35,2 mm;  $p = 0,0031$ ).

Prilagojena povprečna vrednost v bolečini VAS po 40 tednih zdravljenja s tocilizumabom je bila 32,4 mm na lestvici 0–100 mm v primerjavi z zmanjšanjem za 22,3 mm za bolnike na placebo (zelo statistično signifikantno;  $p = 0,0076$ ).

Odzivi ACR so bili številčno nižji pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z biološkimi zdravili, kar je prikazano v preglednici 10 spodaj.

*Preglednica 10. Število bolnikov in njihov delež v odstotkih, ki zaradi nenadnega poslabšanja bolezni niso dosegli merila JIA ACR 30 in deleži bolnikov, ki so po predhodnem zdravljenju z biološkim zdravilom dosegli odzive JIA ACR30/50/70/90 po 40 tednih (populacija, ki so jo nameravali zdraviti, II. del raziskave)*

Uporaba biološkega zdravila	placebo		tocilizumab	
	da (n = 23)	ne (n = 58)	da (n = 27)	ne (n = 55)
JIA ACR 30 nenadno poslabšanje	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odziv JIA ACR 30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odziv JIA ACR 50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odziv JIA ACR 70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odziv JIA ACR 90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pri bolnikih, randomiziranih v skupino s tocilizumabom, je bilo manj poslabšanj ACR 30, celokupni odzivi ACR pa so bili višji kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ne glede na predhodno uporabo bioloških zdravil.

### CRS

Učinkovitost zdravila RoActemra pri zdravljenju CRS so ocenili v retrospektivni analizi podatkov iz kliničnih preskušanj zdravljen s T-celicami s himernim antigenskim receptorjem (tisagenlecleucel in aksicabtagen ciloleucel) pri hematoloških malignostih. Ocenljive bolnike so zaradi hudega ali življenje ogrožajočega CRS zdravili s tocilizumabom v odmerku 8 mg/kg (bolnike s telesno maso < 30 kg z 12 mg/kg) z dodatkom velikih odmerkov kortikosteroidov ali brez njih. V analizi je bila upoštevana le prva epizoda CRS. Populacija, v kateri so spremljali učinkovitost, je v kohorti s tisagenlecleucelom vključevala 28 moških in 23 žensk (skupaj 51 bolnikov) povprečne starosti 17 let (razpon: 3 - 68 let). Mediani čas od pojava CRS do prvega odmerka tocilizumaba je bil 3 dni (razpon: 0 - 18 dni). Opredelili so, da je CRS izzvenel, če vsaj 24 ur ni bilo zvišane telesne temperature in uporabe vazopresorjev. Bolniki so bili ocenjeni kot odzivni, če je CRS izzvenel v 14 dneh po prvem odmerku tocilizumaba, če nista bila potrebna več kot dva odmerka zdravila RoActemra in če za zdravljenje niso uporabili drugih zdravil kot zdravilo RoActemra in kortikosteroide. Odziv je doseglo 39 bolnikov (76,5 %, 95-% IZ: 62,5 % - 87,2 %). V neodvisni kohorti 15 bolnikov (razpon: 9 - 75 let) s CRS, ki ga je povzročil aksicabtagen ciloleucel, je odziv doseglo 53 % bolnikov.

Evropska agencija za zdravila je opustila obvezo za oddajo rezultatov študij z zdravilom RoActemra v vseh podskupinah pediatrične populacije pri zdravljenju sindroma sproščanja citokinov, povezanega s terapijo s T-celicami s himernim antigenskim receptorjem (CAR).

### COVID-19

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom RoActemra za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje COVID-19.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Intravenska uporaba

#### Bolniki z RA

Farmakokinetiko tocilizumaba so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov z RA, ki so 24 tednov na 4 tedne dobivali enourno infuzijo 4 ali 8 mg/kg tocilizumaba, ali 24 tednov 162 mg tocilizumaba subkutano bodisi enkrat tedensko ali vsak drugi teden.

Za tocilizumab, uporabljen v odmerku 8 mg/kg vsake 4 tedne, so bili ocenjeni naslednji parametri (napovedano povprečje ± standardni odklon): površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega

ravnovesja =  $38.000 \pm 13.000$  h  $\mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu\text{g/ml}$ ; deleža kopičenja sta bila majhna (1,32 za AUC in 1,09 za  $C_{\max}$ ). Delež je bil večji za  $C_{\min}$  (2,49), kar je pričakovano glede na nelinearen prispevek očistka pri nižjih koncentracijah. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za  $C_{\max}$  doseženo po prvi uporabi, za AUC po 8 tednih in za  $C_{\min}$  po 20 tednih. AUC,  $C_{\min}$  in  $C_{\max}$  tocilizumaba so se zvečale s povečanjem telesne mase. Pri telesni masi  $\geq 100$  kg je napovedano povprečje ( $\pm$  standardni odklon) ocenjenih parametrov znašalo: AUC v stanju dinamičnega ravnovesja  $50.000 \pm 16.800$  h  $\cdot \mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ )  $24,4 \pm 17,5$   $\mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ )  $226 \pm 50,3$   $\mu\text{g/ml}$ . Te vrednosti so večje kot povprečne vrednosti za zgoraj omenjeno populacijo bolnikov (tj. za vse telesne mase). Krivulja odmerka-odziv za tocilizumab je pri večji izpostavljenosti bolj položna, kar pomeni manjše poraste učinkovitosti pri vsakem nadaljnjem povečanju koncentracije tocilizumaba; tako pri bolnikih, zdravljenih z več kot 800 mg tocilizumaba, niso dokazali klinično pomembnih porastov učinkovitosti. Odmerki tocilizumaba, večji od 800 mg na infuzijo, torej niso priporočljivi (glejte poglavje 4.2).

### Bolniki s COVID-19

Farmakokinetiko tocilizumaba so ugotavljali s populacijsko farmakokinetično analizo podatkovne zbirke, ki je obsegala podatke 380 odraslih bolnikov s COVID-19 iz študij WA42380 (COVACTA) in CA42481 (MARIPOSA), zdravljenih z enkratno infuzijo 8 mg/kg tocilizumaba ali z dvema infuzijama v presledku vsaj 8 ur. Za odmerek 8 mg/kg tocilizumaba so ocenili naslednje parametre (napovedano povprečje  $\pm$  standardni odklon): površina pod krivuljo v obdobju 28 dni ( $\text{AUC}_{0-28}$ ) = 18312 (5184) ur  $\cdot \mu\text{g/ml}$ , koncentracija 28. dan ( $C_{\text{dan}28}$ ) = 0,934 (1,93)  $\mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) = 154 (34,9)  $\mu\text{g/ml}$ . Ocenili so tudi  $\text{AUC}_{0-28}$ ,  $C_{\text{dan}28}$  in  $C_{\max}$  po uporabi dveh odmerkov 8 mg/kg tocilizumaba v presledku 8 ur in vrednosti so bile (napovedano povprečje  $\pm$  standardni odklon):  $\text{AUC}_{0-28}$  42240 (11520) ur  $\cdot \mu\text{g/ml}$ ,  $C_{\text{dan}28}$  8,94 (8,5)  $\mu\text{g/ml}$  in  $C_{\max}$  296 (64,7)  $\mu\text{g/ml}$ .

### Porazdelitev

Pri bolnikih z RA je bil centralni volumen porazdelitve 3,72 l in periferni volumen porazdelitve 3,35 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,07 l.

Pri odraslih bolnikih s COVID-19 je bil centralni volumen porazdelitve 4,52 l in periferni volumen porazdelitve 4,23 l, tako da je bil volumen porazdelitve 8,75 l.

### Izločanje

Po intravenski infuziji se tocilizumab odstranjuje iz krvnega obtoka na dva načina, in sicer po linearnem očistku ter po nelinearnem očistku, ki je odvisen od koncentracije. Pri bolnikih z RA je bil linearni očistek 9,5 ml/h. Pri odraslih bolnikih s COVID-19 je bil linearni očistek pri tistih z izhodiščno kategorijo 3 na ordinalni lestvici (OL 3, potrebujejo dodatek kisika) 17,6 ml/h, pri bolnikih z izhodiščno OL 4 (potrebujejo kisik z visokim pretokom ali neinvazivno ventilacijo) 22,5 ml/h, pri bolnikih z izhodiščno OL 5 (potrebujejo mehansko ventilacijo) 29 ml/h in pri bolnikih z izhodiščno OL 6 (potrebujejo zunajtelesno membransko oksigenacijo (ECMO) ali mehansko ventilacijo in dodatno podporo organom) 35,4 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah tocilizumaba. Ko je pot nelinearnega očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah tocilizumaba določa predvsem linearni očistek.

Pri bolnikih z RA je razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) tocilizumaba odvisen od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 8 mg/kg na 4 tedne se je efektivni  $t_{1/2}$  skrajševal z zniževanjem koncentracij v odmernem intervalu od 18 dni do 6 dni.

V povprečju je bila koncentracija v serumu pri bolnikih s COVID-19 pod mejo kvantifikacije po 35 dneh po enkratni intravenski infuziji tocilizumaba v odmerku 8 mg/kg.

### Linearnost

Farmakokinetični parametri tocilizumaba se s časom niso spreminjali. Z odmerkoma 4 in 8 mg/kg na 4 tedne so ugotovili več kot odmerku sorazmerno povečanje AUC in  $C_{\min}$ .  $C_{\max}$  je naraščala sorazmerno odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC po odmerku 8 mg/kg 3,2-krat večja,  $C_{\min}$  pa 30-krat večja kot po odmerku 4 mg/kg.



### Posebne populacije

*Okvara ledvic:* formalnih študij o vplivu okvare ledvic na farmakokinetiko tocilizumaba niso izvedli. Večina bolnikov v analizi populacijske farmakokinetike je imela normalno delovanje ledvic ali blago okvaro ledvic. Blaga okvara ledvic (očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli  $< 80$  ml/min in  $\geq 50$  ml/min) ni vplivala na farmakokinetiko tocilizumaba.

*Okvara jeter:* formalnih študij o vplivu okvare jeter na farmakokinetiko tocilizumaba niso izvedli.

*Starost, spol in etnična pripadnost:* analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z RA so pokazale, da starost, spol in etnična pripadnost ne vplivajo na farmakokinetiko tocilizumaba.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih s COVID-19 so potrdili, da sta tako telesna masa kot izrazitost bolezni sospremenljivki, ki pomembno vplivata na linearni očistek tocilizumaba.

### *Bolniki s sJIA*

Farmakokinetiko tocilizumaba so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkovne baze 140 bolnikov s sJIA, ki so dobivali tocilizumab v odmerkih 8 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $< 30$  kg), 162 mg subkutano vsak teden (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) in 162 mg subkutano vsakih 10 dni ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $< 30$  kg).

*Preglednica 11. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerjanju pri bolnikih s sJIA*

Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra	8 mg/kg na 2 tedna $\geq 30$ kg	12 mg/kg na 2 tedna pod 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{trough}$ ( $\mu$ g/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{srednja}$ ( $\mu$ g/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akumulacija: $C_{max}$	1,42	1,37
Akumulacija: $C_{trough}$	3,20	3,41
Akumulacija: $C_{srednja}$ ali $AUC_{\tau}^*$	2,01	1,95

\* $\tau$  = 2 tedna za intravenska režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 8. tedna za oba odmerni režima vsaka 2 tedna: 12 mg/kg (telesna masa  $< 30$  kg) in 8 mg/kg (telesna masa  $\geq 30$  kg).

Pri bolnikih s sJIA je bil centralni volumen distribucije 1,87 l, periferni volumen distribucije pa 2,14 l, kar je vodilo do volumna distribucije v stanju dinamičnega ravnovesja 4,01 l. Linearni očistek, parameter v analizi populacijske farmakokinetike, je bil 5,7 ml/h.

Razpolovni čas tocilizumaba pri bolnikih s sJIA je v 12. tednu do 16 dni za obe skupini, ločeni glede na telesno maso (8 mg/kg tocilizumaba za bolnike s telesno maso  $\geq 30$  kg ali 12 mg/kg za bolnike s telesno maso  $< 30$  kg).

### *Bolniki s pJIA*

Farmakokinetiko tocilizumaba pri bolnikih s pJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo z vključenimi 237 bolniki, ki so dobivali tocilizumab v odmerkih 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso  $< 30$  kg), 162 mg subkutano vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) in 162 mg subkutano vsake 3 tedne (bolniki s telesno maso  $< 30$  kg).

Preglednica 12. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerjanju pri bolnikih s pJIA

Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra	8 mg/kg na 4 tedne $\geq$ 30 kg	10 mg/kg na 4 tedne pod 30 kg
C <sub>max</sub> (μg/ml)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
C <sub>trough</sub> (μg/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
C <sub>srednja</sub> (μg/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Akumulacija: C <sub>max</sub>	1,04	1,01
Akumulacija: C <sub>trough</sub>	2,22	1,43
Akumulacija: C <sub>srednja</sub> ali AUC <sub>τ</sub> *	1,16	1,05

\*τ = 4 tedne za intravenska režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za odmerek 10 mg/kg (telesna masa < 30 kg) in do 16. tedna za odmerek 8 mg/kg (telesna masa  $\geq$  30 kg).

Razpolovni čas tocilizumaba pri bolnikih s pJIA je do 16 dni za obe skupini, ločeni glede na telesno maso (8 mg/kg tocilizumaba za bolnike s telesno maso  $\geq$  30 kg ali 10 mg/kg za bolnike s telesno maso < 30 kg) med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti s tocilizumabom niso bile izvedene, ker se za monoklonska protitelesa IgG1 ne smatra, da imajo intrinzični kancerogeni potencial.

Razpoložljivi neklinični podatki so pri več različnih vrstah raka pokazali učinek IL-6 na napredovanje malignoma in odpornosti proti apoptozi. Ti podatki ne kažejo, da bi med zdravljenjem s tocilizumabom obstajalo pomembno tveganje za nastanek in napredovanje raka. Poleg tega v 6-mesečni študiji kronične toksičnosti pri opicah cynomolgus in pri miših s pomanjkanjem IL-6 niso opazili proliferativnih lezij.

Razpoložljivi neklinični podatki ne kažejo, da bi zdravljenje s tocilizumabom vplivalo na plodnost. V študiji kroničnih toksičnih učinkov pri opicah cynomolgus niso opazili učinkov na endokrino aktivnih in reproduktivnih organih in reproduktivna sposobnost miši s pomanjkanjem IL-6 ni bila prizadeta. Uporaba tocilizumaba pri opicah cynomolgus med zgodnjo gestacijo ni niti neposredno niti posredno škodljivo vplivala na nosečnost ali embrio-fetalni razvoj. Vendar pa so pri veliki sistemski izpostavljenosti (> 100-kratna izpostavljenost kot pri človeku) v visokoodmerni skupini 50 mg/kg/dan opažali rahel porast splavov oz. embrio-fetalnih smrti v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in drugimi nizkoodmernimi skupinami. Čeprav ne kaže, da bi bil citokin IL-6 ključen za rast ploda ali imunološki nadzor stika mati-plod, povezanosti tega izsledka s tocilizumabom ni mogoče izključiti.

Zdravljenje z murinskim analogom ni predstavljalo toksičnosti za juvenilne miši. Še posebno niso bili okrnjeni skeletna rast, imunska funkcija in spolno dozorevanje.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
polisorbat 80  
natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat  
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Neodprta viala:* 36 mesecev

*Razredčeno zdravilo:* Pripravljena raztopina za infundiranje je po razredčenju fizikalno in kemijsko stabilna v raztopini natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Lahko jo shranjujemo 24 ur pri temperaturi 30 °C in do 2 tedna v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravljeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če ni uporabljena takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je bilo razredčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Viale shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo RoActemra je na voljo v vialah iz stekla (tipa I) z zamaškom (iz butilne gume). Viale vsebujejo 4, 10 ali 20 ml koncentrata. Pakiranja z 1 in 4 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Navodila za redčenje pred uporabo

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Razredčiti smete le raztopine, ki so bistre do opalescentne, brezbarvne do bledorumene in ne vsebujejo vidnih delcev. Za pripravo zdravila RoActemra uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

#### Bolniki z RA ali CRS ( $\geq 30$ kg) in bolniki s COVID-19

V aseptičnih pogojih iz 100-ml vrečke za infundiranje izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrebni volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (0,4 ml/kg) morate izvleči iz viale in dati v 100-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (100 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

## Uporaba pri pediatrični populaciji

### Bolniki $\geq$ 30 kg s sJIA, pJIA ali CRS

V aseptičnih pogojih iz 100-ml vrečke za infundiranje izvlcite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,4 ml/kg**) morate izvlči iz vialé in dati v 100-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (100 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

### Bolniki $<$ 30 kg s sJIA ali CRS

V aseptičnih pogojih iz 50-ml vrečke za infundiranje izvlcite toliko sterilne, apirogene 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,6 ml/kg**) morate izvlči iz vialé in dati v 50-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (50 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

### Bolniki s pJIA $<$ 30 kg

V aseptičnih pogojih iz 50-ml vrečke za infundiranje izvlcite toliko sterilne, apirogene 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,5 ml/kg**) morate izvlči iz vialé in dati v 50-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (50 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Zdravilo RoActemra je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljenó zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. januar 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 25. september 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 162 mg tocilizumaba v 0,9 ml.

Tocilizumab je rekombinantno humanizirano antihumano monoklonsko protitelo podskupine imunoglobulinov G1 (IgG1) proti topnim in membranskim receptorjem za interleukin-6.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra do rahlo rumenkasta raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje:

- hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z metotreksatom;
- zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ali zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali takšnega zdravljenja niso prenašali.

Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno, se lahko zdravilo RoActemra uporabi v monoterapiji.

Zdravilo RoActemra v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa (sJIA) pri bolnikih, starih 1 leto ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali sistemskimi kortikosteroidi. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji (če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zdravljenje z njim ni primerno) ali v kombinaciji z metotreksatom.

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega poliartritisa (pJIA; s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem in razširjenim oligoartritisom) pri bolnikih, starih 2 leti ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z metotreksatom. Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji, če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje gigantoceličnega arteritisa (GCA) pri odraslih bolnikih.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tocilizumab v subkutani obliki se aplicira z napolnjeno injekcijsko brizgo za enkratno uporabo z varnostnim pripomočkom za injekcijsko iglo. Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje s prepoznavanjem in zdravljenjem RA, sJIA, pJIA in/ali GCA. Prvo injiciranje je treba opraviti pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju o primerni tehniki injiciranja si lahko bolnik (ali njegovi starši/skrbniki) zdravilo RoActemra aplicira sam, če zdravnik potrdi, da je to primerno in se bolnik (ali njegovi starši/skrbniki) strinja z zdravniškim spremljanjem po potrebi.

Bolniki, ki prehajajo z zdravljenja z intravenskim tocilizumabom na subkutano dajanje, si morajo v času naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka prvi subkutani odmerek aplicirati pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca.

Vsi bolniki, ki se zdravijo z zdravilom RoActemra, morajo dobiti opozorilno kartico za bolnika.

O primernosti bolnika ali njegovega starša/skrbnika za subkutano domačo uporabo je treba presoditi in bolnikom ali njihovim staršem/skrbnikom naročiti, da pred aplikacijo naslednjega odmerka obvestijo zdravstvenega delavca, če izkusijo simptome alergijske reakcije. V primeru pojava simptomov resne alergijske reakcije morajo bolniki nemudoma poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

#### RA

Priporočeno odmerjanje je 162 mg subkutano enkrat na teden.

Podatkov o prehajanju bolnikov z intravenske oblike zdravila RoActemra na subkutano obliko s fiksnim odmerkom je malo. Upoštevati je treba odmerjanje enkrat na teden.

Bolniki, ki preidejo z intravenske na subkutano obliko, morajo prejeti prvi subkutani odmerek namesto naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca.

#### GCA

Priporočeno odmerjanje je 162 mg subkutano enkrat na teden skupaj z glukokortikoidom, katerega odmerek postopoma zmanjšujemo. Po ukinitvi glukokortikoida se zdravilo RoActemra lahko uporablja samostojno. Za zdravljenje akutnih relapsov se zdravila RoActemra samostojno ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Glede na kronično naravo GCA je treba pri zdravljenju, daljšem od 52 tednov, upoštevati aktivnost bolezni, zdravnikovo presojo in bolnikove želje.

## RA in GCA

Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti (glejte poglavje 4.4).

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	<p>Prilagodite odmerek sočasnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (RA) ali imunomodulirajočih zdravil (GCA), če je primerno.</p> <p>V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu zmanjšajte pogostnost odmerjanja injekcij zdravila RoActemra na enkrat na dva tedna ali prekinite njegovo uporabo, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.</p> <p>Ponovno začnite z dajanjem injekcij zdravila RoActemra enkrat na teden ali enkrat na dva tedna, kot je klinično ustrezno.</p>
> 3- do 5-kratna ZMN	<p>Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena &lt; 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri &gt; 1- do 3-kratni ZMN.</p> <p>V primeru dolgotrajnih zvišanj na &gt; 3-kratno ZMN (potrjenih s ponovnim testiranjem, glejte poglavje 4.4) ukinite zdravilo RoActemra.</p>
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), manjšim od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrednost (celic $\times 10^9/l$ )	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	<p>Prekinite uporabo zdravila RoActemra.</p> <p>Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na <math>&gt; 1 \times 10^9/l</math>, znova uvedite zdravilo RoActemra z odmerjanjem enkrat na dva tedna in povečajte pogostnost odmerjanja na enkrat na teden, kot je klinično ustrezno.</p>
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>3</sup> /μl)	Ukrepanje
50 do 100	Prekinite uporabo zdravila RoActemra.  Ko je število trombocitov > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, znova uvedite zdravilo RoActemra z odmerjanjem enkrat na dva tedna in povečajte pogostnost odmerjanja na enkrat na teden, kot je klinično ustrezno.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra.

## RA in GCA

### Izpuščeni odmerki

Če je od izpuščenega tedenskega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra minilo manj kot 7 dni, je treba bolniku naročiti, da izpuščeni odmerek vzame na dan naslednjega načrtovanega odmerka. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, mu je treba naročiti, da izpuščeni odmerek vzame nemudoma, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila RoActemra ni raziskana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Delovanje ledvic je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati.

#### *Okvara jeter*

Uporaba zdravila RoActemra pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila RoActemra v subkutani obliki pri otrocih od rojstva do 1. leta nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Sprememba odmerka mora temeljiti na spremembi bolnikove telesne mase v določenem obdobju. Zdravilo RoActemra se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

#### *Bolniki s sJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 1 leta, je 162 mg subkutano enkrat na teden pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, ali 162 mg subkutano vsaka 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg.

Bolniki morajo ob prejemu subkutane oblike zdravila RoActemra tehtati najmanj 10 kg.

#### *Bolniki s pJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 2 let, je 162 mg subkutano enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, in 162 mg subkutano enkrat na 3 tedne pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg.



### Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti (sJIA in pJIA)

Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Pri bolnikih s sJIA ali pJIA lahko veliko sočasnih bolezni vpliva na laboratorijske vrednosti, zato moramo pri vsakem bolniku posebej presoditi, ali je zdravljenje s tocilizumabom treba prekiniti.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

<b>Laboratorijska vrednost</b>	<b>Ukrepanje</b>
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.
> 3- do 5-kratna ZMN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA ali pJIA presojeti za vsakega bolnika posebej.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

<b>Laboratorijska vrednost (celic x 10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Ukrepanje</b>
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, znova uvedite zdravilo RoActemra.
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA ali pJIA presojeti za vsakega bolnika posebej.

- Majhno število trombocitov

<b>Laboratorijska vrednost (celic x 10<sup>3</sup>/μl)</b>	<b>Ukrepanje</b>
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, znova uvedite zdravilo RoActemra.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA presojeti za vsakega bolnika posebej.

Zmanjšanja pogostnosti odmerjanja tocilizumaba zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti pri bolnikih s sJIA ali pJIA niso proučevali.

Varnost in učinkovitost zdravila RoActemra v subkutani obliki pri otrocih sta bili dokazani le za sJIA in pJIA.

Razpoložljivi podatki z intravensko obliko kažejo, da je klinično izboljšanje opazno v 12 tednih od začetka zdravljenja z zdravilom RoActemra. Pri bolnikih, pri katerih v tem času ne pride do izboljšanja, je treba nadaljnje zdravljenje pazljivo pretehtati.

#### Izpuščeni odmerki

Če je od izpuščenega tedenskega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra pri bolniku s sJIA minilo manj kot 7 dni, je treba bolniku naročiti, da izpuščeni odmerek vzame na dan naslednjega načrtovanega odmerka. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, mu je treba naročiti, da izpuščeni odmerek vzame nemudoma, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu.

Če je od izpuščenega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra pri bolniku s pJIA minilo manj kot 7 dni, mora dobiti izpuščeni odmerek, takoj ko se spomni, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo in je od izpuščenega odmerka minilo več kot 7 dni ali bolnik ni prepričan, kdaj si mora spet injicirati zdravilo RoActemra, naj se posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Način uporabe

Zdravilo RoActemra je namenjeno subkutani uporabi.

Po primernem usposabljanju o tehniki injiciranja si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo RoActemra, če zdravnik meni, da je to primerno. Celotno vsebino (0,9 ml) napolnjene injekcijske brizge je treba dati kot subkutano injekcijo. Priporočena mesta injiciranja (trebuh, stegno in zgornji del roke) je treba spreminjati. Zdravila se ne sme injicirati v znamenja, brazgotine ali predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, trda ali poškodovana.

Napolnjene injekcijske brizge se ne sme stresati.

Celotna navodila za dajanje zdravila RoActemra v napoljnjeni injekcijski brizgi so navedena v navodilu za uporabo, glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Subkutana oblika zdravila RoActemra ni namenjena intravenski aplikaciji.

Subkutana oblika zdravila RoActemra ni namenjena dajanju otrokom s sJIA, ki tehtajo manj kot 10 kg.

#### Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti.

#### Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila, vključno z zdravilom RoActemra, so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Zdravljenja z zdravilom RoActemra ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi resna okužba, je treba uporabo zdravila RoActemra prekiniti, dokler okužba ni obvladana (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z drugimi boleznimi (npr.

divertikulitisom, sladkorno boleznijo in intersticijsko boleznijo pljuč), ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam.

Med zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili, kot je zdravilo RoActemra, je treba nameniti pozornost pravočasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavrtja reaktantov akutne faze lahko zmanjšajo. Pri ocenjevanju možne okužbe pri bolniku je treba upoštevati učinke tocilizumaba na C-reaktivni protein (CRP), nevtrofilce ter znake in simptome okužbe. Bolnikom s sJIA ali pJIA (tudi mlajšim otrokom s sJIA ali pJIA, ki še ne znajo dobro sporočati svojih simptomov) in njihovim staršem/skrbnikom morate naročiti, naj se nemudoma posvetujejo z zdravnikom, če se pojavi kakršen koli simptom okužbe, da bodo deležni hitre ocene stanja in ustreznega zdravljenja.

#### *Tuberkuloza*

Kot velja za druga biološka zdravila, je treba vse bolnike pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra presejalno pregledati glede latentne tuberkuloze. Bolniki z latentno tuberkulozo morajo pred uvedbo zdravila RoActemra dobiti standardno protimikrobno terapijo. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo RoActemra, naj se zavedajo, da obstaja tveganje za lažno negativni rezultat tuberkulinskega kožnega testa in krvnega gama-interferonskega tuberkulinskega testa, posebno pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunokompromitirani.

Bolnikom s sJIA ali pJIA in njihovim staršem/skrbnikom je treba svetovati, da poiščejo medicinsko pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom RoActemra pojavijo znaki ali simptomi (npr. vztrajen kašelj, hujšanje oziroma izguba telesne mase, blago zvišana telesna temperatura), ki kažejo na tuberkulozo.

#### *Reaktivacija virusov*

V zvezi z biološkim zdravljenjem RA so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolniki, ki so bili na presejalnem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja z zdravilom RoActemra.

#### *Zapleti divertikulitisa*

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, poročali o perforaciji divertiklov kot zapletu divertikulitisa (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pri bolnikih z anamnezo razjede v prebavilih ali divertikulitisa zdravilo RoActemra uporabljati previdno. Bolniki s simptomi, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhu, krvavitvijo in/ali nepojasnjeno spremembo v odvajanju blata in zvišano telesno temperaturo), potrebujejo takojšen pregled, da bi pravočasno odkrili divertikulitis, ki ga lahko spremlja perforacija v prebavilih.

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Opisane so bile hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, povezane z zdravilom RoActemra (glejte poglavje 4.8). Tovrstne reakcije so lahko hujše in morebiti tudi smrtne pri bolnikih, pri katerih so se preobčutljivostne reakcije pojavile med predhodnim zdravljenjem z zdravilom RoActemra, tudi če so le-ti prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Če pride do anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne reakcije, je treba dajanje zdravila RoActemra nemudoma prekiniti, pričeti s primernim zdravljenjem in uporabo tocilizumaba trajno ukiniti.

#### *Aktivna bolezen jeter in okvara jeter*

Zdravljenje z zdravilom RoActemra lahko spremlja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali okvaro jeter previdni (glejte poglavji 4.2 ter 4.8).

#### *Hepatotoksičnost*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra so pogosto poročali o prehodnem ali intermitentnem blagem do zmernem zvišanju jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Zvišanje je bilo pogostejše med kombinirano uporabo zdravila RoActemra s potencialno hepatotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom). Glede na klinično stanje je treba razmisliti tudi o drugih testih delovanja jeter, vključno z bilirubinom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra, so opazili primere z zdravili povzročene resne okvare jeter, vključno z akutno odpovedjo jeter, hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Resna okvara jeter se je pojavila od 2 tednov do več kot 5 let po začetku zdravljenja z zdravilom RoActemra. Poročali so o primerih odpovedi in posledične presaditve jeter. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi okvare jeter.

Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na > 1,5-kratno ZMN. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih sta ALT ali AST izhodiščno > 5-krat nad ZMN.

Pri bolnikih z RA, GCA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja kontrolirati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. Za priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo zdravila RoActemra, na podlagi vrednosti transaminaz glejte poglavje 4.2. V primeru zvišanja ALT ali AST na > 3- do 5-kratno ZMN je treba zdravljenje z zdravilom RoActemra prekiniti.

#### *Hematološke nepravilnosti*

Po zdravljenju z 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom se je zmanjšalo število nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki so že bili zdravljeni z antagonistom TNF, imajo lahko večje tveganje za nevtropenijo.

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), manjšim od  $2 \times 10^9/l$ . Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih z majhnim številom trombocitov (tj. številom trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Nadaljnje zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih ANC pade pod  $0,5 \times 10^9/l$  ali pa število trombocitov pod  $50 \times 10^3/\mu l$ .

Huda nevtropenija je lahko povezana s povečanim tveganjem za hude okužbe, čeprav do sedaj v kliničnih preskušanjih z zdravilom RoActemra ni bilo jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev ter pojavom hudih okužb.

Pri bolnikih z RA in GCA je treba nevtrofilce in trombocite kontrolirati od 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično prakso. Za priporočene prilagoditve odmerka na podlagi absolutnega števila nevtrofilcev in števila trombocitov glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih s sJIA in pJIA je treba nevtrofilce in trombocite kontrolirati v času druge aplikacije, pozneje pa v skladu z dobro klinično prakso (glejte poglavje 4.2).

#### *Vrednosti lipidov*

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so opazili zvišanje vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celotnega holesterola, lipoproteina majhne gostote (LDL), lipoproteina velike gostote (HDL) in trigliceridov (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se aterogeni indeksi niso povečali in zvišanje celotnega holesterola se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.

Pri vseh bolnikih je treba meritev lipidov opraviti od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja z zdravilom RoActemra. Bolnike je treba obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi smernicami za vodenje hiperlipidemije.

#### *Nevrološke motnje*

Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na novonastalo demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost tovrstnih zapletov med uporabo zdravila RoActemra.

#### *Malignomi*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za malignome.

### *Cepjenja*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra ne smete uporabljati živih in živih oslavljenih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. V randomizirani odprti študiji so odrasli bolniki z RA, ki so jih zdravili z zdravilom RoActemra in metotreksatom, razvili učinkovit odziv na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo in cepivo s tetanusnim toksoidom. Ta je bil primerljiv odzivu pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, zlasti otroci ali starejši, cepijo v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra. Presledek med cepljenjem z živimi cepivi in začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra mora biti v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

### *Srčno-žilno tveganje*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna standardna obravnava vključevati obvladanje dejavnikov tveganja (npr. hipertenzije, hiperlipidemije).

### *Kombinacija z zaviralci TNF*

Ni izkušenj z uporabo zdravila RoActemra z zaviralci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje RA. Zdravila RoActemra ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili.

### *GCA*

Za zdravljenje akutnih relapsov se zdravila RoActemra v monoterapiji ne sme uporabljati, saj učinkovitost za zdravljenje le-teh ni bila dokazana. Uporabiti je treba glukokortikoide v skladu z zdravnikovo presojo in smernicami za zdravljenje.

### *sJIA*

Sindrom aktivacije makrofagov je resna, življenje ogrožajoča bolezen, ki se lahko razvije pri bolnikih s sJIA. V kliničnih študijah zdravila RoActemra pri bolnikih med epizodo aktivnega sindroma aktivacije makrofagov niso proučevali.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba posamičnega odmerka 10 mg/kg zdravila RoActemra in 10 do 25 mg metotreksata enkrat na teden ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost metotreksatu.

Analize populacijske farmakokinetike niso odkrile, da bi metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroidi pri bolnikih z RA vplivali na očistek zdravila RoActemra. Pri bolnikih z GCA niso opazili učinka kumulativnega odmerka kortikosteroida na izpostavljenost zdravilu RoActemra.

Citokini, kot je IL-6, ki stimulirajo kronično vnetje, zavirajo ekspresijo jetrnih encimov CYP450. Zato se lahko ekspresija CYP450 po uvedbi močnih zaviralcev citokinov, kakršno je zdravilo RoActemra, spremeni.

Študije *in vitro* na kulturah človeških jetrnih celic so pokazale, da IL-6 zmanjša ekspresijo encimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Zdravilo RoActemra normalizira ekspresijo teh encimov.

V študiji pri bolnikih z RA so se koncentracije simvastatina (CYP3A4) en teden po enkratnem odmerku tocilizumaba znižale za 57 % in dosegle podobne ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravih ljudeh.

Bolnike, zdravljene z individualno prilagojenimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP450 3A4, 1A2 ali 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (z možnim odtegnitvenim sindromom peroralnih glukokortikoidov), atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenpropukumon, fenitoin, ciklosporin ali benzodiazepini), morate po uvedbi ali prenehanju dajanja tocilizumaba nadzorovati, ker utegnejo za ohranitev terapevtskega učinka potrebovati večje odmerke. Glede na dolg

eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) tocilizumaba lahko njegov učinek na aktivnost encima CYP450 traja še več tednov po koncu zdravljenja.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po končanem zdravljenju.

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila RoActemra pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale, da pri večjih odmerkih obstaja večje tveganje spontanega splava ali embrio-fetalne smrti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

##### Dojenje

Ni znano, ali se tocilizumab pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje zdravila RoActemra v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom RoActemra je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom RoActemra za žensko.

##### Plodnost

Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo vpliva na plodnost med zdravljenjem z zdravilom RoActemra.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo RoActemra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8, omotica).

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih značilnosti

Podatki o varnostnih značilnosti izvirajo od 4510 bolnikov, izpostavljenih zdravilu RoActemra v kliničnih preskušanjih; večina teh bolnikov je sodelovala v študijah pri RA pri odraslih ( $n = 4009$ ), preostale izkušnje pa izvirajo iz študij pri GCA ( $n = 149$ ), pJIA ( $n = 240$ ) in sJIA ( $n = 112$ ). Varnostne značilnosti zdravila RoActemra pri teh indikacijah so podobne in se ne razlikujejo.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol, hipertenzija in zvišanje ALT.

Najbolj resni neželeni učinki so bile resne okužbe, zapleti divertikulitisa in preobčutljivostne reakcije.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in/ali obdobja po prihodu zdravila RoActemra na trg, v katerem so vir spontana poročila, literaturni podatki in podatki iz neintervencijskih študijskih programov, so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA. Za posamezen neželeni učinek je ustrezna skupina pogostnosti določena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra

Organski sistem po MedDRA	Skupine pogostnosti s prednostnimi izrazi za neželene učinke			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	celulitis, pljučnica, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, hipofibrinogenemija		
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija (smrtna) <sup>1, 2, 3</sup>
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispneja		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, razjeda v ustih, gastritis	vnetje ustne sluznice, razjeda v želodcu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				z zdravili povzročena okvara jeter, hepatitis, zlatenica; zelo redko: odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom <sup>3</sup>
Bolezni sečil			nefrolitiazia	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja	periferni edem, preobčutljivostna reakcija		
Preiskave		zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina*		

\* Vključuje povišanja, ki so jih opazili v okviru rutinskih laboratorijskih preiskav (glejte spodnje besedilo).

<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.3.

<sup>2</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>3</sup> Ta neželeni učinek so zabeležili v spremljanju po prihodu zdravila na trg, v kontroliranih kliničnih preskušanjih pa ga niso opazili. Skupina pogostnosti je bila ocenjena kot zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja, izračunana na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih tocilizumabu v kliničnih preskušanjih.

## Subkutana uporaba

### **RA**

Varnost uporabe subkutane oblike zdravila RoActemra pri zdravljenju RA vključuje dvojno slepo, kontrolirano, multicentrično študijo SC-I. SC-I je bila študija ne-inferiornosti, ki je pri 1262 bolnikih z RA primerjala učinkovitost in varnost 162 mg zdravila RoActemra, apliciranega vsak teden, z 8 mg/kg zdravila RoActemra intravensko. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z enim ali večimi nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Varnost in imunogenost, opažena pri subkutano danem zdravilu RoActemra, je bila skladna z znanimi varnostnimi značilnostmi intravensko danega zdravila RoActemra, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1). Večjo pogostnost reakcij na mestu injiciranja so opazili v skupinah s subkutanim dajanjem v primerjavi s subkutanimi injekcijami placebo v skupinah z intravenskim dajanjem.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V 6-mesečnem kontroliranem obdobju je bila v SC-I pogostnost reakcij na mestu injiciranja 10,1 % (64/631) za subkutano obliko zdravila RoActemra in 2,4 % (15/631) za tedenske injekcije subkutane placebo (intravenska skupina). Reakcije na mestu injiciranja (vključno z eritemom, pruritusom, bolečino in hematomom) so bile blage do zmerne. Večina je izzvenela brez zdravljenja in nobena ni zahtevala ukinitve zdravljenja.

#### *Imunogenost*

V šestmesečnem kontroliranem obdobju študije SC-I so pri skupno 625 bolnikih, zdravljenih s 162 mg zdravila RoActemra na teden, preverili prisotnost protiteles proti zdravilu RoActemra. Pri petih bolnikih (0,8 %) so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, od teh pri vseh nevtralizacijska. Pri enem bolniku se je pojavil izotip IgE (0,2 %).

V šestmesečnem kontroliranem obdobju študije SC-II so pri skupno 434 bolnikih, zdravljenih s 162 mg zdravila RoActemra enkrat na dva tedna, preverili prisotnost protiteles proti zdravilu RoActemra. Pri sedmih bolnikih (1,6 %) so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, od teh pri šestih (1,4 %) nevtralizacijska. Pri štirih bolnikih se je pojavil izotip IgE (0,9 %).

Povezave med tvorbo protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki ni bilo.

#### *Hematološke nepravilnosti:*

##### *Nevtrofilci*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju SC-I z zdravilom RoActemra se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 2,9 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

Jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$  in pojavom resnih okužb ni bilo.

##### *Trombociti*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kliničnem preskušanju SC-I z zdravilom RoActemra se ni število trombocitov zmanjšalo  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

##### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju SC-I z zdravilom RoActemra se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times$  ZMN pojavilo pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, zvišanje AST  $\geq 3 \times$  ZMN pa pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

##### *Vrednosti lipidov*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra SC-I se je pri 19 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), pri 9 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, pa dolgotrajno zvišanje LDL na  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).



### **sJIA (subkutana uporaba)**

Varnostni profil subkutane oblike zdravila RoActemra je bil ovrednoten pri 51 pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) s sJIA. Na splošno so bili neželeni učinki pri bolnikih s sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA (glejte poglavje Neželeni učinki zgoraj).

#### *Okužbe*

Delež okužb pri bolnikih s sJIA, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra, je bil primerljiv s tistim pri bolnikih s sJIA, zdravljenih z intravensko obliko zdravila RoActemra.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V študiji s subkutano obliko (WA28118) je imelo reakcije na mestu injiciranja pri subkutanem injiciranju zdravila RoActemra skupno 41,2 % (21/51) bolnikov s sJIA. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja so bile eritem, srbenje, bolečina in oteklina na mestu injiciranja. Večina reakcij na mestu injiciranja, o katerih so poročali, je bila 1. stopnje, vse so bile neresne in nobena od njih ni zahtevala prenehanja zdravljenja ali prekinitve odmerjanja.

#### *Imunogenost*

V študiji s subkutano obliko (WA28118) so pri 46 od 51 bolnikov (90,2 %), pri katerih so preverili protitelesa proti tocilizumabu v izhodišču, opravili vsaj en presejalni test po izhodišču. Pri nobenem bolniku se niso pojavila pozitivna protitelesa proti tocilizumabu po izhodišču.

#### *Laboratorijske nepravilnosti*

V 52-tedenski odprti študiji s subkutano obliko (WA28118) se je pri 23,5 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra, pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$ . Zmanjšanje števila trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$  se je pojavilo pri 2 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Zvišanje vrednosti ALT na  $\geq 3 \times$  ZMN se je pojavilo pri 9,8 % in zvišanje vrednosti AST  $\geq 3 \times$  ZMN pri 4,0 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra.

#### *Vrednosti lipidov*

V 52-tedenski odprti študiji s subkutano obliko (WA28118) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 23,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 35,4 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

### **pJIA (subkutana uporaba)**

Varnostni profil subkutanega zdravila RoActemra je bil ovrednoten tudi pri 52 pediatričnih bolnikih s pJIA. Skupna izpostavljenost bolnikov s pJIA zdravilu RoActemra je bila pri vsej izpostavljeni populaciji 184,4 bolnik-let za intravenski in 50,4 bolnik-let za subkutani tocilizumab. Na splošno se je varnostni profil, opažen pri bolnikih s pJIA, skladal z znanim varnostnim profilom zdravila RoActemra, z izjemo reakcij na mestu injiciranja (glejte preglednico 1). Pogostnost reakcij na mestu injiciranja je bila po subkutanah injekcijah zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA večja kot pri odraslih z RA.

#### *Okužbe*

V študiji s subkutano obliko zdravila RoActemra je bil delež okužb pri bolnikih s pJIA, zdravljenih z zdravilom RoActemra subkutano, primerljiv s tistim pri bolnikih s pJIA, zdravljenih z zdravilom RoActemra intravensko.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

Reakcije na mestu injiciranja je imelo pri subkutanem injiciranju zdravila RoActemra skupno 28,8 % (15/52) bolnikov s pJIA. Te reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 44 % bolnikov s telesno maso  $\geq 30$  kg, v primerjavi s 14,8 % bolnikov, lažjih od 30 kg. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja so bile eritem na mestu injiciranja, oteklina, hematoma, bolečina in srbenje. Vse reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali, so bile zabeležene kot neresni dogodki 1. stopnje in nobena od njih ni zahtevala prenehanja zdravljenja ali prekinitve odmerjanja.

### *Imunogenost*

V študiji s subkutano obliko so se pri 5,8 % [3/52] bolnikov pojavila pozitivna nevtralizirajoča protitelesa proti tocilizumabu brez razvoja resne ali klinično pomembne preobčutljivostne reakcije. Od teh 3 bolnikov je 1 pozneje izstopil iz študije. Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki korelacije niso opazili.

### *Laboratorijske nepravilnosti*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v celotni populaciji, izpostavljeni zdravilu RoActemra, se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 15,4 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Zvišanje vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ZMN se je pojavilo pri 9,6 % in zvišanje vrednosti AST  $\geq 3 \times$  ZMN pri 3,8 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Pri nobenem bolniku, zdravljenem s subkutano obliko zdravila RoActemra, niso opazili zmanjšanja števila trombocitov na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Vrednosti lipidov*

V študiji s subkutano obliko je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 14,3 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 12,8 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

### **GCA (subkutana uporaba)**

Varnost subkutano uporabljenega zdravila RoActemra so raziskali v eni študiji III. faze (WA28119) pri 251 bolnikih z GCA. Med 12-mesečno dvojno slepo, s placebom kontrolirano fazo študije je celotna izpostavljenost zdravilu RoActemra v vsej izpostavljeni populaciji trajala 138,5 bolnik-let. V celoti so se varnostne značilnosti, opažene v terapevtskih skupinah z zdravilom RoActemra, ujemale z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra (glejte preglednico 1).

### *Okužbe*

Delež okužb/resnih okužb je bil uravnotežen med skupinami s tedenskim jemanjem zdravila RoActemra (200,2/9,7 dogodkov na 100 bolnik-let), s placebom in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (156,0/4,2 dogodkov na 100 bolnik-let) in s placebom in 52-tedenskim zmanjševanjem (210,2/12,5 dogodkov na 100 bolnik-let).

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V skupini, zdravljeni z zdravilom RoActemra subkutano vsak teden je neželeni učinek na mestu subkutanega injiciranja navedlo skupno 6 % (6/100) bolnikov. Nobena reakcija na mestu injiciranja ni bila zabeležena kot resen neželen učinek in nobena ni zahtevala prekinitve zdravljenja.

### *Imunogenost*

V skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, so se enemu bolniku (1,1 %, 1/95) pojavila pozitivna nevtralizirajoča protitelesa proti zdravilu RoActemra, ki pa niso bila izotipa IgE. Ta bolnik ni imel preobčutljivostne reakcije ali reakcije na mestu injiciranja.

### *Hematološke nepravilnosti:*

#### *Nvtrofilci*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 4 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak teden. Tega niso opazili v nobeni od skupin, ki sta prejeli placebo in prednizon v zmanjšujočem se odmerku.

#### *Trombociti*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je pri enem bolniku (1 %, 1/100), ki je prejel zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, pojavilo prehodno zmanjšanje števila trombocitov na  $< 100 \times 10^3/\mu l$  brez spremljajočih krvavitev. Zmanjšanja števila trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$  niso opazili v nobeni od skupin, ki sta prejeli placebo in prednizon v zmanjšujočem se odmerku.

### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju se je zvišanje ALT na  $\geq 3$ -kratno ZMN pojavilo pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, pri 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo in prednizon z 52-tedenskim zmanjševanjem odmerka, ter pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo in prednizon s 26-tedenskim zmanjševanjem odmerka. Zvišanje AST na  $> 3$ -kratno ZMN se je pojavilo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, in pri nobenem bolniku v skupinah s placebom in postopnim zmanjševanjem prednizona.

### *Vrednosti lipidov*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je pri 34 % bolnikov pojavilo trajno zvišanje celokupnega holesterola na  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl); stalno zvišanje LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) se je pojavilo pri 15 % v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra vsak teden.

### *Intravenska uporaba*

#### **RA**

Varnost zdravila RoActemra so preučevali v petih dvojno slepih kontroliranih preskušanih faze III ter v njihovih podaljšanih fazah.

Vsa kontrolna populacija je vključila vse bolnike iz dvojno slepih faz vsake osnovne študije od randomizacije do dosežene prve spremembe v režimu zdravljenja ali do preteka dveh let. Obdobje kontrole je v štirih študijah trajalo 6 mesecev, v eni študiji pa do 2 leti. V dvojno slepih, kontroliranih študijah je 774 bolnikov prejelo 4 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom, 1870 bolnikov 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z metotreksatom oz. drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, 288 bolnikov pa 8 mg/kg tocilizumaba v monoterapiji.

Celotna izpostavljena populacija vključuje vse bolnike, ki so dobili vsaj en odmerek zdravila RoActemra v obdobju dvojno slepe kontrole ali pa v odprti, podaljšani fazi študije. Od 4009 bolnikov v tej populaciji jih je 3577 zdravilo prejelo vsaj 6 mesecev, 3296 vsaj 1 leto, 2806 vsaj 2 leti ter 1222 3 leta.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okužbe*

V šestmesečnih kontroliranih študijah je bil delež vseh okužb med uporabo 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 127 na 100 bolnik-let, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 112 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež okužb med uporabo zdravila RoActemra 108 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je bil delež resnih okužb med uporabo 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 5,3 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 3,9 na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V študiji monoterapije je bil delež resnih okužb v skupini, ki je dobivala zdravilo RoActemra, 3,6 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, v skupini, ki je dobivala metotreksat, pa 1,5 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V celotni izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež resnih okužb 4,7 dogodka na 100 bolnik-let. Med opisanimi resnimi okužbami, od katerih so se nekatere končale tudi s smrtnim izidom, so bile pljučnica, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsa in bakterijski artritis. Opisani so bili tudi primeri oportunističnih okužb.

#### *Intersticijska bolezen pljuč*

Motnje v delovanju pljuč lahko povečajo tveganje za razvoj okužb. Po prihodu zdravila na trg so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

### *Perforacija v prebavilih*

Med šestmesečnimi kontroliranimi kliničnimi preskušnji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo zdravila RoActemra 0,26 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,28 na 100 bolnik-let. Poročila o perforaciji v prebavilih med zdravljenjem z zdravilom RoActemra so se v glavnem nanašala na zaplete divertikulitisa, vključno z generaliziranim gnojnim peritonitisom, perforacijo v spodnjem delu prebavil, fistulo in abscesom.

### *Reakcije, povezane z infundiranjem*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je neželene učinke, povezane z infundiranjem (izbrane učinke, ki so se pojavili med infundiranjem ali v 24 urah po njem), navedlo 6,9 % bolnikov v skupini, ki je dobivala 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in 5,1 % bolnikov v skupini, ki je dobivala placebo in imunomodulirajoča antirevmatična zdravila. Učinki, opisani med infundiranjem, so bile predvsem epizode hipertenzije, učinki, opisani v 24 urah po koncu infundiranja, pa so bili glavobol in kožne reakcije (izpuščaj, urtikarija). Ti učinki niso omejili zdravljenja.

Delež anafilaktičnih reakcij (pojavile so se pri skupaj 6 od 3778 bolnikov, 0,2 %) je bil pri odmerku 4 mg/kg nekajkrat večji kot pri odmerku 8 mg/kg. Klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, ki so bile povezane z uporabo zdravila RoActemra in so zahtevale prekinitev zdravljenja, so zabeležili pri skupaj 13 od 3778 bolnikov (0,3 %), ki so v kontroliranih in odprtih kliničnih študijah dobivali zdravilo RoActemra. Te reakcije so se praviloma pojavile med drugim do petim infundiranjem tocilizumaba (glejte poglavje 4.4). V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primeru smrtne anafilaksije med zdravljenjem z intravensko obliko zdravila RoActemra (glejte poglavje 4.4).

### *Imunogenost*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušnjah so protitelesa proti zdravilu RoActemra preverili pri skupaj 2876 bolnikih. Od 46 bolnikov (1,6 %), pri katerih so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, jih je 6 imelo spremljajočo klinično pomembno preobčutljivostno reakcijo, ki je v 5 primerih vodila v ukinitve zdravljenja. Pri 30 bolnikih (1,1 %) so se pojavila nevtralizacijska protitelesa.

### *Hematološke nepravilnosti:*

#### *Nevtrofilci*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušnjah se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 0,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Med bolniki, ki se jim je absolutno število nevtrofilcev zmanjšalo na  $< 1 \times 10^9/l$ , se je to pri približno polovici zgodilo v 8 tednih po začetku zdravljenja. O zmanjšanju pod  $0,5 \times 10^9/l$  so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Poročali so o okužbah z nevtropenijo.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila nevtrofilcev ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušnjah.

#### *Trombociti*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušnjah se je število trombocitov zmanjšalo pod  $100 \times 10^3/\mu l$  pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 1 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Ta znižanja so se pojavila brez spremljajočih krvavitev.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila trombocitov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih primerih pancitopenije.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih so prehodno zvišanje ALT/AST na > 3-kratno ZMN zabeležili pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra, pri 4,9 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat, pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, ter pri 1,5 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili.

Če so monoterapiji z zdravilom RoActemra dodali potencialno hepatotoksična zdravila (npr. metotreksat), se je pogostnost zvišanj transaminaz povečala. Zvišanje ALT/AST na > 5-kratno ZMN so opazili pri 0,7 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo RoActemra v monoterapiji, in pri 1,4 % bolnikov, ki so zdravilo RoActemra dobivali v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; pri večini teh so zdravljenje s tocilizumabom ukiniteli. V obdobju dvojno slepe kontrole je incidenca zvišanja indirektnega bilirubina (parameter rutinskih laboratorijskih preiskav) nad ZMN pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD - disease modifying anti-rheumatic drug), znašala 6,2 %. Pri 5,8 % bolnikov se je indirektni bilirubin zvišal na vrednost med 1-kratno in 2-kratno ZMN; pri 0,4 % bolnikov pa se je zvišal nad 2-kratno ZMN.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja ALT/AST ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Vrednosti lipidov*

Med šestmesečnimi kontroliranimi preskušanjmi je bil pogosto opisan porast vrednosti lipidov, npr. celotnega holesterola, trigliceridov, holesterola LDL in/ali holesterola HDL. Rutinsko laboratorijsko spremljanje je pokazalo, da se je pri približno 24 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali zdravilo RoActemra, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na  $\geq 6,2$  mmol/l, pri 15 % pa dolgotrajno zvišanje LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l. Zvišanje vrednosti lipidov se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja vrednosti lipidov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Malignomi*

Kliničnih podatkov za oceno možne incidence malignomov po izpostavljenosti zdravilu RoActemra ni dovolj. Dolgoročna ocenjevanja varnosti še potekajo.

#### *Bolezni kože*

Po prihodu zdravila na trg so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila RoActemra je malo. Opisan je en primer naključnega prevelikega odmerjanja, pri katerem je bolnik z multiplim mielomom dobil 40 mg/kg v enem odmerku. Opazili niso nobenih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili enkratne odmerke do 28 mg/kg, ni bilo resnih neželenih učinkov, opazili pa so nevtropenijo, ki je omejila odmerke.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov; oznaka ATC: L04AC07.

#### Mehanizem delovanja

Tocilizumab se specifično veže na topne in membransko vezane receptorje za IL-6 (sIL-6R in mIL-6R). Ugotovljeno je, da tocilizumab zavira signaliziranje prek sIL-6R in mIL-6R. IL-6 je pleiotropen proinflamatorni citokin, ki nastaja v različnih vrstah celic, med drugim v celicah T in B, monocitih in fibroblastih. IL-6 je vpleten v različna fiziološka dogajanja, npr. aktiviranje celic T, indukcijo sekrecije imunoglobulinov, indukcijo jetrne sinteze beljakovin akutne faze in stimulacijo hematopoeze. IL-6 je domnevno vpleten v patogenezo nekaterih bolezni, med drugim vnetnih bolezni, osteoporoze in neoplazem.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah z zdravilom RoActemra so opazili hitro znižanje CRP, hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR), serumskega amiloida A (SAA) in fibrinogena. Skladno z vplivom na reaktante akutne faze je bilo zdravljenje z zdravilom RoActemra povezano z zmanjšanjem števila trombocitov znotraj normalnega območja. Opazili so povečanje koncentracije hemoglobina, ker zdravilo RoActemra zmanjša učinke IL-6 na nastajanje hepcidina in tako poveča razpoložljivost železa. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so ugotovili zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje že 2. teden, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja.

V klinični študiji GCA (WA28119) so skupaj z rahlimi zvečaji povprečne koncentracije hemoglobina v eritrocitih opazili podobno hitro znižanje CRP in hitrosti sedimentacije eritrocitov. Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili tocilizumab v odmerkih od 2 do 28 mg/kg intravensko in 81 do 162 mg subkutano, je bilo absolutno število nevtrofilcev najmanjše 2 do 5 dni po prejemu zdravila. Potem se je število nevtrofilcev povečevalo nazaj proti izhodiščni vrednosti v odvisnosti od odmerka.

Pri bolnikih se je po prejemu zdravila RoActemra absolutno število nevtrofilcev zmanjšalo primerljivo z zdravimi prostovoljci (glejte poglavje 4.8).

#### Subkutana uporaba

#### **RA**

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost subkutano danega zdravila RoActemra za ublažitev znakov in simptomov RA in radiološki odziv so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih multicentričnih študijah. Študija I (SC-I) je zajela bolnike, starejše od 18 let, ki so imeli zmerno do hudo aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR in so imeli izhodiščno vsaj štiri boleče in štiri otekle sklepe. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Študija II (SC-II) je zajela bolnike, starejše od 18 let, ki so imeli zmerno do hudo aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

Prehod z 8 mg/kg intravenske oblike enkrat na 4 tedne na 162 mg subkutano enkrat na teden spremeni izpostavljenost pri bolniku. Obseg se razlikuje glede na bolnikovo telesno maso (večji pri bolnikih z manjšo telesno maso in manjši pri bolnikih z večjo telesno maso), klinični izid pa je skladen z opaženim pri bolnikih, zdravljenih z intravensko obliko.

### Klinični odziv

V študiji SC-I so ocenjevali bolnike z zmerno do hudo aktivnim RA, ki se niso zadostno klinično odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, pri čemer jih približno 20 % v preteklosti ni imelo zadostnega odziva na najmanj enega zaviralca TNF. V SC-I so 1262 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1, da so prejeli 162 mg zdravila RoActemra subkutano vsak teden ali 8 mg/kg zdravila RoActemra intravensko vsake štiri tedne v kombinaciji z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Primarni cilj študije je bila razlika v deležu bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli odziv ACR 20. Rezultati iz študije SC-I so prikazani v preglednici 2.

*Preglednica 2. Odzivi ACR v študiji SC-I (% bolnikov) v 24. tednu*

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ s.c. 162 mg vsak teden + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 24. teden	69,4 %	73,4 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. teden	47,0 %	48,6 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. teden	24,0 %	27,9 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populacija po protokolu

DMARD = imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (Disease modifying anti-rheumatic drug)

Bolniki v študiji SC-I so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) v subkutani skupini 6,6, v intravenski pa 6,7. V 24. tednu so opazili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,5 od izhodišča v obeh zdravljenih skupinah. Tudi delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 (DAS28 < 2,6) v subkutani (38,4 %) in intravenski skupini (36,9 %), je bil primerljiv.

### *Radiološka ocena*

V dvojno slepi, kontrolirani, multicentrični študiji pri bolnikih z aktivnim RA (SC-II) so radiološko ocenjevali subkutano dano zdravilo RoActemra. V študiji SC-II so ocenjevali bolnike z zmernim do hudo aktivnim RA, ki se niso zadostno klinično odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, pri čemer jih približno 20 % v preteklosti ni imelo zadostnega odziva na najmanj enega zaviralca TNF. Bolniki so morali biti starejši od 18 let in imeti aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR, izhodiščno so imeli vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov. V SC-II so 656 bolnikov randomizirali v razmerju 2:1, da so prejeli 162 mg zdravila RoActemra subkutano vsak drugi teden ali placebo v kombinaciji z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili.

V študiji SC-II so radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo od izhodišča po van der Heijdovi modifikaciji povprečne celotne ocene po Sharpu (mTSS - modified mean total Sharp score). Po 24. tednih so potrdili zavrtje strukturne okvare, na rentgenskih posnetkih je bilo značilno manj znakov napredovanja bolezni v skupini, ki je subkutano prejela zdravilo RoActemra, v primerjavi s placebom (povprečna mTSS 0,62 v primerjavi z 1,23; p = 0,0149 (van Elteren)). Ti rezultati so skladni z opaženimi pri bolnikih, zdravljenih z intravenskim zdravilom RoActemra.

V študiji SC-II je bil ACR 20 60,9 %, ACR 50 39,8 % in ACR 70 19,7 % za bolnike, zdravljene z zdravilom RoActemra subkutano vsak drugi teden v primerjavi s placebom ACR 20 31,5 %, ACR 50

12,3 % in ACR 70 5,0 %. Bolniki so imeli povprečno izhodiščno oceno DAS28 v subkutani skupini 6,7, v intravenski pa 6,6. V 24. tednu so opazili značilno znižanje DAS28 za 3,1 od izhodišča v subkutani skupini in 1,7 v skupini na placebo, DAS28 < 2,6 pa so opazili pri 32 % v subkutani skupini in 4,0 % v skupini na placebo.

#### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

V študiji SC-I je bilo povprečno zmanjšanje po HAQ-DI od izhodišča do 24. tedna 0,6 v subkutani in intravenski skupini. Prav tako je bil primerljiv delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli klinično pomembno izboljšanje po HAQ-DI (sprememba od izhodišča  $\geq 0,3$  enote) v subkutani (65,2 %) v primerjavi z intravensko skupino (67,4 %) z uravnoteženo razliko v deležih -2,3 % (95-% interval zaupanja, -8,1; 3,4). Po SF-36 je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti v 24. tednu za mentalno komponento ocene 6,22 v subkutani skupini in 6,54 v intravenski skupini, podobna je bila tudi za fizično komponento ocene: 9,49 v subkutani skupini in 9,65 v intravenski skupini.

V študiji SC-II je bilo povprečno zmanjšanje po HAQ-DI od izhodišča do 24. tedna značilno večje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra subkutano vsak drugi teden (0,4) v primerjavi s placebom (0,3). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje po HAQ-DI v 24. tednu (sprememba od izhodišča  $\geq 0,3$  enote), je bil večji pri subkutanem dajanju zdravila RoActemra vsak drugi teden (58 %) v primerjavi s placebom (46,8 %). Po SF-36 je bila povprečna sprememba od izhodišča za mentalno in fizično komponento ocene značilno večja v skupini s subkutanem zdravilom RoActemra (6,5 in 5,3) v primerjavi s placebom (3,8 in 2,9).

### **sJIA (subkutana oblika)**

#### Klinična učinkovitost

Pri pediatričnih bolnikih s sJIA, starih od 1 do 17 let, so izvedli 52-tedensko, odprto, multicentrično študijo farmakokinetike/farmakodinamike in varnosti (WA28118) za določitev ustreznega subkutanega odmerka zdravila RoActemra, ki bi imel primerljiv farmakokinetični/farmakodinamični in varnostni profil v primerjavi z intravenskim režimom.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so prejeli zdravilo RoActemra glede na telesno maso; bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg ( $n = 26$ ) so prejeli odmerek 162 mg zdravila RoActemra vsak teden, bolniki s telesno maso manj kot 30 kg ( $n = 25$ ) pa so prejeli 162 mg zdravila RoActemra vsakih 10 dni ( $n = 8$ ) ali vsaka 2 tedna ( $n = 17$ ) 52 tednov. Od teh 51 bolnikov je 26 (51 %) zdravilo RoActemra prejelo prvič, 25 (49 %) pa jih je predhodno prejelo intravensko obliko zdravila RoActemra in ob izhodišču prešlo na subkutano obliko zdravila RoActemra.

Eksploratorni rezultati učinkovitosti so pokazali, da je zdravilo RoActemra v subkutani obliki izboljšalo vse eksploratorne parametre učinkovitosti, vključno z indeksom za juvenilni artritis (Juvenile Arthritis Disease Activity Score - JADAS)-71 pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s tocilizumabom, in ohranilo vse eksploratorne parametre učinkovitosti pri bolnikih, ki so prešli z intravenskega na subkutano zdravljenje z zdravilom RoActemra (in ga prejeli v celotnem obdobju študije) pri bolnikih iz obeh skupin glede na telesno maso (pod 30 kg in  $\geq 30$  kg).

### **pJIA (subkutana oblika)**

Pri pediatričnih bolnikih s pJIA, starimi od 1 do 17 let, so izvedli 52-tedensko, odprto, multicentrično, študijo farmakokinetike/farmakodinamike in varnosti za določitev ustreznega subkutanega odmerka zdravila RoActemra, ki bi imel primerljiv farmakokinetični/farmakodinamični in varnostni profil v primerjavi z intravenskim režimom.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so prejeli tocilizumab glede na telesno maso; bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg ( $n = 25$ ) so prejeli odmerek 162 mg zdravila RoActemra vsaka 2 tedna, bolniki s telesno maso manj kot 30 kg ( $n = 27$ ) pa so prejeli 162 mg zdravila RoActemra vsake 3 tedne 52 tednov. Od teh 52 bolnikov je 37 (71 %) zdravilo RoActemra prejelo prvič, 15 (29 %) pa je predhodno prejelo intravensko obliko zdravila RoActemra in ob izhodišču prešlo na subkutano obliko zdravila RoActemra.



Režima subkutane oblike zdravila RoActemra 162 mg vsake 3 tedne pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 30 kg, in 162 mg vsaka 2 tedna pri bolnikih s telesno maso  $\geq 30$  kg, zagotavljata farmakokinetično izpostavljenost in farmakodinamične odzive, ki podpirajo izide glede učinkovitosti in varnosti, podobne tistim, ki so bili doseženi z odobrenimi režimi intravenske oblike zdravila RoActemra za pJIA.

Eksploratorni rezultati učinkovitosti so pokazali, da je zdravilo RoActemra v subkutani obliki izboljšalo mediani indeks za juvenilni artritis (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71 pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, in ohranilo mediani JADAS-71 pri bolnikih, ki so prešli z intravenskega na subkutano zdravljenje z zdravilom RoActemra (in ga prejeli v celotnem obdobju študije) pri bolnikih iz obeh skupin glede na telesno maso (pod 30 kg in  $\geq 30$  kg).

### **GCA (subkutana oblika)**

#### Klinična učinkovitost

Študija WA28119 je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija superiornosti III. faze za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila RoActemra pri bolnikih s GCA.

Vključila je 251 bolnikov z novonastalim GCA ali ponovitvijo GCA; bolniki so bili razvrščeni v eno od štirih terapevtskih skupin. Študija je obsegala 52-tedensko slepo obdobje (1. del), ki mu je sledilo 104-tedensko podaljšanje z odprtim načrtom zdravljenja (2. del). Namen 2. dela je bilo ugotavljanje dolgoročne varnosti in ohranjanja učinkovitosti po 52 tednih zdravljenja z zdravilom RoActemra, deleža ponovitev in potrebe po več kakor 52-tedenskem zdravljenju z zdravilom RoActemra ter pridobitev vpogleda v možen dolgoročni učinek zdravila RoActemra na varčevanje z glukokortikoidi.

Dva subkutana odmerka zdravila RoActemra (162 mg vsak teden in 162 mg vsak drugi teden) so primerjali z dvema različnima kontrolnima skupinama s placebom; bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1:1:1.

Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z glukokortikoidom (prednizon). V obeh skupinah z zdravilom RoActemra in v eni skupini s placebom je bila uporabljena vnaprej določena shema 26-tedenskega zmanjševanja prednizona, druga skupina s placebom pa je prejela vnaprej določeno shemo 52-tedenskega zmanjševanja prednizona, ki predstavlja boljši približek standardni praksi.

Trajanje zdravljenja z glukokortikoidi med presejanjem in pred uporabo zdravila RoActemra (ali placeba) je bilo podobno v vseh 4 zdravljenih skupinah (glejte preglednico 3).

*Preglednica 3. Trajanje zdravljenja s kortikosteroidi med presejanjem v študiji WA28119*

	<b>Placebo + 26-tedensko zmanjševanje prednizona n = 50</b>	<b>Placebo + 52-tedensko zmanjševanje prednizona n = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. tedensko + 26-tedensko zmanjševanje prednizona n = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. vsak drugi teden + 26-tedensko zmanjševanje prednizona n = 49</b>
Trajanje (dnevi)				
Povprečje (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6-63	12-82	1-87	9-87

Študija je dosegla primarni opazovani dogodek učinkovitosti, ocenjen z deležem bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo brez steroidov z uporabo zdravila RoActemra in 26-tedenskega zmanjševanja prednizona, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in 26-tedensko zmanjševanje prednizona (preglednica 4).

Dosežen je bil tudi ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti; temeljil je na deležu bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo. Primerjali so tocilizumab skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona ter placebo skupaj z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (preglednica 4).

Terapevtski učinek zdravila RoActemra je bil statistično značilno superioren placebo, kar zadeva doseganje trajne remisije brez steroidov po 52 tednih uporabe zdravila RoActemra skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona v primerjavi s placebom in skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona ali placebo skupaj z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona.

Odstotek bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo, je prikazan v preglednici 4.

#### *Sekundarni opazovani dogodki*

Ocena časa do prvega poslabšanja GCA je pokazala značilno manjše tveganje za poslabšanje v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra vsak teden, kot v skupinah s placebo in 26- oziroma 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona, ter v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak drugi teden, kot v skupini s placebo in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (ob primerjavi na ravni značilnosti 0,01). Subkutana uporaba zdravila RoActemra vsak teden je v primerjavi s placebo skupaj s 26-tedenskim prednizonom tudi klinično pomembno zmanjšala tveganje za poslabšanje tako pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje s ponovitvijo GCA kot pri tistih z novonastalo boleznijo (preglednica 4).

#### *Kumulativni odmerki glukokortikoida*

Kumulativni odmerek prednizona je bil po 52 tednih značilno manjši v obeh skupinah z zdravilom RoActemra kot v obeh skupinah s placebo (preglednica 4). V ločeni analizi bolnikov, ki so prejeli rešilni prednizon za zdravljenje poslabšanja GCA v prvih 52 tednih, se je kumulativni odmerek prednizona zelo razlikoval. Mediani odmerek za reševanje bolnikov je bil v skupini z zdravilom RoActemra vsak teden 3129,75 mg in v skupini z zdravilom RoActemra vsak drugi teden 3847 mg. Oba sta bila bistveno manjša kot v skupini s placebo in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (4023,5 mg) ali v skupini s placebo in 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (5389,5 mg).

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji WA28119

	Placebo + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 50	Placebo + 52 tednov zmanjševanja prednizona n = 51	RoActemra 162 mg s.c. tedensko + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 100	RoActemra 162 mg s.c. vsak drugi teden + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 49
<b>Primarni opazovani dogodek</b>				
****Trajna remisija (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)				
Odzivni bolniki po 52 tednih, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neprikladna razlika deležev (99,5-% IZ)	NP	NP	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
<b>Ključni sekundarni opazovani dogodek</b>				
Trajna remisija (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52)				
Odzivni bolniki po 52 tednih, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neprikladna razlika v deležih (99,5-% IZ)	NP	NP	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
<b>Drugi sekundarni opazovani dogodki</b>				
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)	NP	NP	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,39**	0,48
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52)	NP	NP	(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,23***	0,42
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z recidivom; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)	NP	NP	(0,09; 0,61)	(0,14; 1,28)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z recidivom; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52)	NP	NP	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z novonastalo boleznijo; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26) RO (99-% IZ)	NP	NP		
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z novonastalo boleznijo; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52) RO (99-% IZ)	NP	NP		
Kumulativni odmerek glukokortikoida (mg)				
mediana po 52 tednih (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	NP	1862,00*	1862,00*
mediana po 52 tednih (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52 <sup>2</sup> )	NP	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Eksplorativni opazovani dogodki</b>				
Na leto preračunani delež recidivov, 52. teden <sup>§</sup>				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Povprečje (SD - standardni odklon)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p < 0,0001

\*\* p < 0,005 (meja pomembnosti za primarno in ključno sekundarno testiranje superiornosti)

\*\*\*Opisna vrednost p < 0,005

\*\*\*\*Poslabšanje: ponoven pojav znakov ali simptomov GCA in/ali hitrost sedimentacije eritrocitov  $\geq 30$  mm/h - potreba po povečanju odmerka prednizona

Remisija: odsotnost poslabšanja in normalizacija CRP

Trajna remisija: remisija od 12. do 52. tedna - Bolniki morajo upoštevati s protokolom predvideno zmanjševanje prednizona

<sup>1</sup> Analiza časa (v dnevih) od klinične remisije do prvega poslabšanja bolezni.

<sup>2</sup> Vrednosti p so bile določene z uporabo Van Elterneve analize za neparametrične podatke.

<sup>§</sup> Statistična analiza ni bila izvedena.

NP = ne pride v poštev

RO = razmerje ogroženosti

IZ = interval zaupanja

## *Izidi kakovosti življenja*

V študiji WA28119 so rezultate SF-36 razdelili na celokupni oceni telesne in duševne komponente (PCS [telesna] in MCS [duševna]). Povprečna sprememba PCS od izhodišča do 52. tedna je bila večja (tj. kaže večje izboljšanje) v skupinah z zdravilom RoActemra vsak teden in vsak drugi teden [4,10 v prvi, 2,76 v drugi] kot v skupinah s placebom [placebo + 26 tednov -0,28, placebo + 52 tednov -1,49], vendar je bila statistično značilna le razlika med skupino z zdravilom RoActemra vsak teden v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona in skupino s placebom v kombinaciji z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (5,59; 99-% IZ: 8,6, 10,32;  $p = 0,0024$ ). Povprečna sprememba MCS od izhodišča do 52. tedna je bila tako z zdravilom RoActemra vsak teden [7,28] kot vsaka dva tedna [6,12] večja kakor s placebom v kombinaciji z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona [2,84] (vendar razliki nista bili statistično značilni [ $p = 0,0252$  za vsak teden,  $p = 0,1468$  za vsaka dva tedna]) ter podobna kot s placebom v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona [6,67].

Bolnikovo celotno oceno aktivnosti bolezní so ocenili s pomočjo vizualne analogne lestvice (VAS - Visual Analogue Scale) od 0 do 100 mm. Povprečna sprememba bolnikove celotne ocene po VAS od izhodišča do 52. tedna je bila manjša (tj. kaže večje izboljšanje) v skupinah z zdravilom RoActemra vsak teden in vsak drugi teden [-19,0 v prvi, -25,3 v drugi] kot v skupinah s placebom [placebo + 26 tednov -3,4, placebo + 52 tednov -7,2], vendar je bila statistično značilna le razlika med skupino z zdravilom RoActemra vsak teden v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona in skupinama s placebom [placebo + 26-tedensko zmanjševanje  $p = 0,0059$  in placebo + 52-tedensko zmanjševanje  $p = 0,0081$ ].

Za vse skupine so izračunali spremembo ocene utrujenosti po FACIT-Fatigue od izhodišča do 52. tedna. Povprečne ocene [SD - standardni odklon] so bile: RoActemra vsak teden + 26-tedensko 5,61 [10,115], RoActemra vsak drugi teden + 26-tedensko 1,81 [8,836], placebo + 26-tedensko 0,26 [10,702] in placebo + 52-tedensko -1,63 [6,753].

Spremembe ocene EQ5D od izhodišča do 52. tedna so bile z zdravilom RoActemra + 26-tedensko 0,10 [0,198], RoActemra vsak drugi teden + 26-tedensko 0,05 [0,215], placebo + 26-tedensko 0,07 [0,293] in placebo + 52-tedensko -0,02 [0,159].

Višje ocene pomenijo izboljšanje tako po vprašaniku FACIT-Fatigue kot po vprašalniku EQ5D.

### Intravenska uporaba

#### **RA**

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila RoActemra za ublažitev znakov in simptomov revmatoidnega artritisa so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih študijah. Študije od I do V so zajele bolnike, stare  $\geq 18$  let, ki so imeli aktiven revmatoidni artritis, diagnosticiran po merilih Ameriškega revmatološkega združenja ACR (American College of Rheumatology) in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

V študiji I so zdravilo RoActemra uporabljali kot monoterapijo in ga dajali intravensko na štiri tedne. V študijah II, III in V so zdravilo RoActemra dajali intravensko na štiri tedne v kombinaciji z metotreksatom; primerjava je bila kombinacija placeba in metotreksata. V študiji IV so zdravilo RoActemra dajali intravensko na 4 tedne v kombinaciji z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; primerjava je bila kombinacija placeba in imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Primarni cilj vsake od petih študij je bil delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli odziv ACR 20.

Študija I je ocenila 673 bolnikov, ki 6 mesecev pred randomizacijo niso dobivali metotreksata, predhodnega zdravljenja z metotreksatom pa niso prekinili zaradi klinično pomembnih toksičnih učinkov ali nezadostnega odziva. Večina bolnikov (67 %) dotlej še ni dobivala metotreksata. Zdravilo RoActemra so uporabljali kot monoterapijo v odmerku 8 mg/kg na štiri tedne. Primerjalna skupina so

bili bolniki, ki so tedensko dobivali metotreksat (odmerek so jim prilagajali od 7,5 mg do največ 20 mg na teden v obdobju osmih tednov).

Študija II je bila dveletna študija z načrtovano analizo v 24., 52. ter 104. tednu, ocenila je 1196 bolnikov z nezadostnim kliničnim odzivom na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali 52 tednov na štiri tedne kot terapijo z dvojno slepo kontrolo, v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden). Po 52. tednu so imeli vsi bolniki možnost prejemati odprto zdravljenje z zdravilom RoActemra v odmerku 8 mg/kg. Od bolnikov, ki so zaključili študijo, in ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebom ter metotreksatom, jih je 86 % prejelo odprto zdravljenje z zdravilom RoActemra 8 mg/kg v 2. letu. Primarni cilj v 24. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20. Po 52 tednih ter 104 tednih sta bila dodatna primarna cilja preprečitev okvare sklepov in izboljšanje funkcijske zmogljivosti.

Študija III je ocenila 623 bolnikov, ki se klinično niso dovolj odzvali na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

Študija IV je ocenila 1220 bolnikov, ki se niso zadostno odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Odmerke 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnimi odmerki imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil.

Študija V je ocenila 499 bolnikov, ki se niso dovolj odzvali na zdravljenje z enim ali več zaviralci TNF ali takšnega zdravljenja niso prenesli. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

#### Klinični odziv

V vseh študijah so bili deleži odzivov ACR 20, 50 in 70 po 6 mesecih statistično značilno večji med bolniki, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra kot med bolniki v kontrolnih skupinah (preglednica 5). V študiji I so dokazali superiornost 8 mg/kg zdravila RoActemra nad primerjalno učinkovino metotreksatom.

Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih podoben, neodvisno od prisotnosti revmatoidnega faktorja, starosti, spola, rase, števila predhodnih zdravljenj ali stanja bolezni. Čas do začetka odziva je bil hiter (že 2. teden), stopnja odziva pa se je v nadaljevanju zdravljenja še naprej izboljševala. Nprekinjene trajne odzive prek 3 let so opazili v odprtih, podaljšanih fazah študij I–V.

V vseh študijah so med zdravljenjem z 8 mg/kg zdravila RoActemra v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili zabeležili značilno izboljšanje vseh posameznih elementov odziva ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo oceno bolezni, kazalci preostalih sposobnosti, oceno bolečine in CRP.

Bolniki v študijah I–V so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) od 6,5 do 6,8. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, so ugotovili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,1 do 3,4 od izhodišča v primerjavi s kontrolnimi bolniki (1,3 do 2,1). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 ( $DAS28 < 2,6$ ), je bil po 24 tednih značilno večji med bolniki, ki so dobivali zdravilo RoActemra (28–34 %), kot med kontrolnimi bolniki (1–12 %). V študiji II je 65 % bolnikov doseglo  $DAS28 < 2,6$  po 104 tednih v primerjavi z 48 % bolnikov po 52 tednih ter 33 % bolnikov po 24 tednih.

V kumulativni analizi študij II, III in IV je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70, značilno večji med prejemniki 8 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili kot med prejemniki 4 mg/kg tocilizumaba skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (ACR 20: 59 % v prim. s 50 %, ACR 50: 37 % v prim. s 27 %, ACR 70: 18 % v prim. z 11 %;  $p < 0,03$ ). Podobno je dosegel remisijo glede na DAS28 ( $DAS28 < 2,6$ ) značilno večji delež bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili,

kot bolnikov, ki so dobivali 4 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (31 % v prim. s 16 %;  $p < 0,0001$ ).

*Preglednica 5. Odzivi ACR v študijah, kontroliranih s placebom/metotreksatom/imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (% bolnikov).*

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

DMARD - imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (Disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0,01$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

#### *Pomembnejša klinična odzivnost*

Po 2 letih zdravljenja z zdravilom RoActemra v kombinaciji z metotreksatom je 14 % bolnikov doseglo pomembnejšo klinično odzivnost (vzdrževanje odziva ACR 70 24 tednov ali več).

#### *Radiološka ocena*

V študiji II so pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo ocene po modificiranem Sharpu in njenih elementov: ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so potrdili zavrtje strukturne okvare sklepov, saj je bilo na rentgenskih posnetkih značilno manj znakov napredovanja bolezni kot pri bolnikih v kontrolni skupini (preglednica 6).

V odprti, podaljšani fazi študije II se je zaviranje strukturne okvare sklepov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra in metotreksat, ohranilo v drugem letu zdravljenja. Povprečna sprememba celotne ocene po Sharp-Genant od izhodišča po 104 tednih je bila signifikantno nižja pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom RoActemra 8 mg/kg ter metotreksatom ( $p < 0,0001$ ), v primerjavi s tistimi, ki so bili randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom.

Preglednica 6. Povprečne radiološke spremembe v 52 tednih študije II

	<b>Placebo + MTX (+ TCZ od 24. tedna) n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
Celotna ocena po Sharp-Genant	1,13	0,29*
Ocena erozij	0,71	0,17*
Ocena zožitve sklepne špranje	0,42	0,12**

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom

\*\* -  $p < 0,005$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom

Po 1 letu zdravljenja z zdravilom RoActemra in metotreksatom pri 85 % bolnikov (n = 348) ni bilo napredovanja strukturne okvare sklepov, opredeljene kot spremembe v celotni oceni po Sharpu 0 ali manj, v primerjavi s 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo in metotreksat (n = 290) ( $p \leq 0,001$ ). To se je ohranilo po 2 letih zdravljenja (83 %; n = 353). Pri 93 % (n = 271) bolnikov ni bilo napredovanja med 52. in 104. tednom.

#### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

Bolniki, zdravljeni z zdravilom RoActemra, so dosegli izboljšanje vseh izidov po navedbi bolnikov: vprašalniki HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) in FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, so v primerjavi s tistimi, ki so dobivali imunomodulirajoča zdravila, ugotovili statistično značilno izboljšanje ocen po HAQ-DI. Med odprto, podaljšano fazo študije II je bilo izboljšanje funkcijske zmogljivosti ohranjeno do 2 leti. Po 52. tednu je povprečna sprememba po HAQ-DI znašala - 0,58 v skupini z zdravilom RoActemra 8 mg/kg in metotreksatom v primerjavi z - 0,39 v skupini s placebom in metotreksatom. Povprečna sprememba po HAQ-DI je bila po 104. tednu v skupini z zdravilom RoActemra 8 mg/kg in metotreksatom ohranjena (- 0,61).

#### *Koncentracija hemoglobina*

Po 24 tednih so pri zdravilu RoActemra v primerjavi z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ugotovili statistično značilno izboljšanje koncentracije hemoglobina ( $p < 0,0001$ ). Povprečna koncentracija hemoglobina se je povečala do 2. tedna in je ves čas do 24. tedna ostala v normalnem območju.

#### *Zdravilo RoActemra v primerjavi z adalimumabom v monoterapiji*

V 24-tedenski dvojno slepi študiji VI (WA19924) so pri 326 bolnikih z RA, ki niso prenašali metotreksata ali za katere so smatrali, da nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno (vključno s tistimi, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom) primerjali zdravljenje z zdravilom RoActemra v monoterapiji z zdravljenjem z adalimumabom v monoterapiji. Bolniki v skupini z zdravilom RoActemra so prejeli intravensko infuzijo zdravila RoActemra (8 mg/kg) vsake 4 tedne in subkutano injekcijo placeba vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini z adalimumabom so prejeli subkutano injekcijo adalimumaba (40 mg) vsaka 2 tedna in intravensko infuzijo placeba vsake 4 tedne.

Učinek zdravljenja z zdravilom RoActemra je bil statistično značilno boljši kot z adalimumabom v kontroli aktivnosti bolezni od začetka zdravljenja do 24. tedna za primarni cilj študije, spremembo DAS28, in za vse sekundarne cilje (preglednica 7).

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti za študijo VI (WA19924)

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (s.c.) n = 163	p-vrednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarni cilj – povprečna sprememba od začetka zdravljenja do 24. tedna</b>			
<b>DAS28 (prilagojena povprečna vrednost)</b>	<b>-1,8</b>	<b>-3,3</b>	
<b>Razlika v prilagojeni povprečni vrednosti (95-% interval zaupanja)</b>	<b>-1,5 (-1,8, -1,1)</b>		<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Sekundarni cilji – delež odzivnih bolnikov v 24. tednu <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
odziv ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odziv ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odziv ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p vrednost je prilagojena glede na regijo in trajanje RA za vse končne cilje ter dodatno za začetno vrednost pri vseh nadaljnjih končnih ciljih.

<sup>b</sup> Za manjkajoče podatke so uporabili imputacijo za neodzivne bolnike. Za nadzor multiplicitete so uporabili Holm-Bonferronijevo korekcijo.

Celokupne klinične značilnosti neželenih učinkov so bile pri zdravlilu RoActemra in adalimumabu podoben. Delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki je bil med zdravljenima skupinama uravnotežen (zdravilo RoActemra 11,7 % v primerjavi z adalimumabom 9,9 %). Tipi neželenih učinkov v skupini z zdravilom RoActemra so bili skladni z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra, o neželenih učinkih so poročali s podobno pogostnostjo v primerjavi s preglednico 1. O večji incidenci infekcijskih in parazitskih bolezni so poročali v skupini z zdravilom RoActemra (48 % v primerjavi z 42 %), razlik v incidenci resnih okužb pa ni bilo (3,1 %). Pri obeh študijskih zdravljenjih so se pojavili enaki vzorci sprememb laboratorijskih varnostnih parametrov (zmanjšanje števila nevtrofilcev in trombocitov, zvišanje ALT, AST in lipidov), vendar pa je bila pri zdravlilu RoActemra v primerjavi z adalimumabom magnituda spremembe in pogostnost izraženih nepravilnosti večja. Pri štirih bolnikih (2,5 %) iz skupine, ki je prejela zdravilo RoActemra in dveh bolnikih (1,2 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 po CTC. Pri enajstih bolnikih (6,8 %) iz skupine, ki je prejela zdravilo RoActemra in petih bolnikih (3,1 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zvišanje ALT stopnje 2 ali več po CTC. Povprečno povišanje LDL od pričetka zdravljenja je bilo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) pri bolnikih v skupini z zdravilom RoActemra in 0,19 mmol/l (7 mg/dl) pri bolnikih v skupini z adalimumabom. Varnost, ki so jo opazili v skupini z zdravilom RoActemra, je bila v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Značilnost farmakokinetike zdravila RoActemra je nelinearno izločanje, ki je kombinacija linearne očistka in Michaelis-Mentenovega izločanja. Nelinearni del izločanja zdravila RoActemra povzroči povečanje izpostavljenosti, ki je več kot sorazmerno odmerku. Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom ne spreminjajo. Zaradi odvisnosti celotnega očistka od koncentracije zdravila RoActemra v serumu je tudi razpolovni čas zdravila RoActemra odvisen od koncentracije in se spreminja s koncentracijo zdravila v serumu. Populacijske farmakokinetične analize doslej v nobeni od testiranih populacij bolnikov niso pokazale razmerja med navideznim očistkom in prisotnostjo protiteles proti zdravilu.



## RA

### Intravenska uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov z RA, ki so 24 tednov na 4 tedne dobivali enourno infuzijo 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra, ali 24 tednov 162 mg zdravila RoActemra subkutano bodisi enkrat tedensko ali vsak drugi teden.

Za zdravilo RoActemra, uporabljenov odmerku 8 mg/kg vsake 4 tedne, so bili ocenjeni naslednji parametri (napovedano povprečje  $\pm$  standardni odklon): površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja =  $38.000 \pm 13.000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ ; deleža kopičenja sta bila majhna (1,32 za AUC in 1,09 za  $C_{\max}$ ). Delež je bil večji za  $C_{\min}$  (2,49), kar je pričakovano glede na nelinearen prispevek očistka pri manjših koncentracijah. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za  $C_{\max}$  doseženo po prvi uporabi, za AUC po 8 tednih in za  $C_{\min}$  po 20 tednih. AUC,  $C_{\min}$  in  $C_{\max}$  zdravila RoActemra so se zvečale s povečanjem telesne mase. Pri telesni masi  $\geq 100 \text{ kg}$  je napovedano povprečje ( $\pm$  standardni odklon) ocenjenih parametrov znašalo: AUC v stanju dinamičnega ravnovesja  $50.000 \pm 16.800 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ )  $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ )  $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$ . Te vrednosti so večje kot povprečne vrednosti za zgoraj omenjeno populacijo bolnikov (tj. za vse telesne mase). Krivulja odmerok-odziv za zdravilo RoActemra je pri večji izpostavljenosti bolj položna, kar pomeni manjše poraste učinkovitosti pri vsakem nadaljnjem povečanju koncentracije zdravila RoActemra; tako pri bolnikih, zdravljenih z več kot 800 mg zdravila RoActemra, niso dokazali klinično pomembnih porastov učinkovitosti. Odmerki zdravila RoActemra, večji od 800 mg na infuzijo, torej niso priporočljivi (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Pri bolnikih z RA je bil centralni volumen porazdelitve 3,72 l in periferni volumen porazdelitve 3,35 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,07 l.

### Izločanje

Po intravenski uporabi se zdravilo RoActemra iz obtoka odstrani v dveh fazah. Celotni očistek zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije in je vsota linearnega in nelinearnega očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike, znašal je 9,5 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah zdravila RoActemra. Ko je pot nelinearnega očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah zdravila RoActemra določa predvsem linearni očistek.

Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 8 mg/kg na 4 tedne se je efektivni  $t_{1/2}$  skrajševal z zniževanjem koncentracij v odmernem intervalu od 18 dni do 6 dni.

### Linearnost

Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom niso spreminjali. Z odmerkoma 4 in 8 mg/kg na 4 tedne so ugotovili več kot odmerku sorazmerno povečanje AUC in  $C_{\min}$ .  $C_{\max}$  je naraščala sorazmerno odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC po odmerku 8 mg/kg 3,2-krat večja,  $C_{\min}$  pa 30-krat večja kot po odmerku 4 mg/kg.

### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov z RA, ki so se zdravili s 162 mg subkutano vsak teden, 162 mg subkutano vsak drugi teden in 4 ali 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne 24 tednov.

Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom niso spreminjali. Za odmerok 162 mg vsak teden je bila pričakovana povprečna ( $\pm$  SD) površina pod krivuljo  $AUC_{1 \text{ teden}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja =  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\text{min}}$ ) =  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\text{max}}$ ) =  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$ . Deleži kopičenja so bili 6,32 za AUC, 6,30 za  $C_{\text{min}}$  in 5,27 za  $C_{\text{max}}$ . Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za AUC,  $C_{\text{min}}$  in  $C_{\text{max}}$  doseženo po 12 tednih.

Za odmerok 162 mg vsak drugi teden je bila pričakovana povprečna ( $\pm$  SD) površina pod krivuljo  $AUC_{2 \text{ tedna}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja =  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\text{min}}$ ) =  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\text{max}}$ ) =  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$ . Deleži kopičenja so bili 2,67 za AUC, 6,02 za  $C_{\text{min}}$  in 2,12 za  $C_{\text{max}}$ . Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za AUC in  $C_{\text{min}}$  doseženo po 12 tednih, za  $C_{\text{max}}$  pa po 10 tednih.

#### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih z RA je bil čas do največje serumske koncentracije zdravila RoActemra  $t_{\text{max}}$  2,8 dni. Biološka uporabnost subkutane formulacije je bila 79 %.

#### Izločanje

Za subkutano dajanje je pri bolnikih z RA v stanju dinamičnega ravnovesja učinkoviti  $t_{1/2}$  do 13 dni za 162 mg vsak teden in 5 dni za 162 mg vsak drugi teden.

#### sJIA

##### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je vključevala 140 bolnikov; bolnike so zdravili z odmerkom 8 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), odmerkom 12 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso pod 30 kg), odmerkom 162 mg subkutano vsak teden (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) ali 162 mg subkutano vsakih 10 dni ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso pod 30 kg).

Razpoložljivih podatkov o izpostavljenosti po subkutanem dajanju zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA, mlajših od 2 let, s telesno maso manj kot 10 kg, je malo.

Bolniki s sJIA morajo ob prejemu subkutane oblike zdravila RoActemra tehtati najmanj 10 kg (glejte poglavje 4.2).

*Preglednica 8. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s sJIA*

Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra	162 mg vsak teden $\geq 30$ kg	162 mg vsaka 2 tedna pod 30 kg
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\text{min}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{srednja}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulacija: $C_{\text{max}}$	3,66	1,88
Akumulacija: $C_{\text{min}}$	4,39	3,21
Akumulacija: $C_{\text{srednja}}$ ali $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 teden ali 2 tedna za dva subkutana režima

Po subkutanem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za oba 162-mg režima, vsak teden in vsaka 2 tedna.

### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s sJIA je razpolovni čas absorpcije znašal približno 2 dneva; biološka uporabnost za subkutano obliko pri bolnikih s sJIA je bila 95 %.

### Porazdelitev

Pri pediatričnih bolnikih je bil centralni volumen porazdelitve 1,87 l in periferni volumen porazdelitve 2,14 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 4,01 l.

### Izločanje

Celotni očistek tocilizumaba je odvisen od koncentracije in je vsota linearnega in nelinearnega očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike in je pri pediatričnih bolnikih s sJIA znašal 5,7 ml/h. Po subkutanem dajanju je učinkovni  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja do 14 dni za oba 162-mg režima, vsak teden in vsaka 2 tedna.

### pJIA

#### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je vključevala 237 bolnikov; bolnike so zdravili z odmerkom 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), odmerkom 10 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso pod 30 kg), odmerkom 162 mg subkutano na 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) ali 162 mg subkutano vsake 3 tedne (bolniki s telesno maso pod 30 kg).

*Preglednica 9. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s pJIA*

Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra	162 mg vsaka 2 tedna $\geq 30$ kg	162 mg vsake 3 tedne pod 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{srednja}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akumulacija: $C_{max}$	1,72	1,32
Akumulacija: $C_{min}$	3,58	2,08
Akumulacija: $C_{srednja}$ ali $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 tedna ali 3 tedne za dva subkutana režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za odmerek 10 mg/kg (telesna masa < 30 kg) in do 16. tedna za odmerek 8 mg/kg (telesna masa  $\geq 30$  kg). Po subkutanem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za oba 162-mg subkutana režima, vsaka 2 tedna in vsake 3 tedne.

### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s pJIA je razpolovni čas absorpcije znašal približno 2 dneva; biološka uporabnost za subkutano obliko pri bolnikih s pJIA je bila 96 %.

### Porazdelitev

Pri pediatričnih bolnikih je bil centralni volumen porazdelitve 1,97 l in periferni volumen porazdelitve 2,03 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 4,0 l.

### Izločanje

Populacijska farmakokinetična analiza je pri bolnikih s pJIA pokazala, da velikost telesa vpliva na linearni očistek, zato je treba upoštevati odmerjanje na osnovi telesne mase (glejte preglednico 9).

Po subkutanem dajanju je učinkovni  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja do 10 dni za bolnike s telesno maso < 30 kg (162 mg vsak tretji teden) in do 7 dni za bolnike s telesno maso  $\geq$  30 kg (162 mg vsak drugi teden). Po intravenski uporabi se tocilizumab iz obtoka odstrani v dveh fazah. Celotni očistek tocilizumaba je odvisen od koncentracije in je vsota linearne in nelinearne očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike, znašal je 6,25 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah tocilizumaba. Ko je pot nelinearne očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah tocilizumaba določa predvsem linearni očistek.

## GCA

### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so pri bolnikih z GCA ugotavljali z modelom populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov za 149 bolnikov z GCA, zdravljenih s 162 mg subkutano vsak teden ali 162 mg subkutano vsak drugi teden. Razviti model je imel enako zgradbo kot model populacijske farmakokinetike, oblikovan pred tem na podlagi podatkov bolnikov z RA (glejte preglednico 9).

*Preglednica 10. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih (FK) parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutani uporabi pri bolnikih z GCA*

Farmakokinetični parameter tocilizumaba	Subkutano	
	162 mg vsak drugi teden	162 mg vsak teden
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{min}$ ( $\mu$ g/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{srednja}$ ( $\mu$ g/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulacija: $C_{max}$	2,18	8,88
Akumulacija: $C_{min}$	5,61	9,59
Akumulacija: $C_{srednja}$ ali $AUC_{\tau}$ *	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 tedna ali 1 teden za dva subkutana režima

Profil v stanju dinamičnega ravnovesja je bil po uporabi zdravila RoActemra vsak teden skoraj raven, z zelo majhnimi nihanjem med najnižjimi in najvišjimi vrednostmi, medtem ko so bila nihanja pri uporabi zdravila RoActemra vsak drugi teden občutna. Približno 90-% stanje dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{\tau}$ ) je bilo pri uporabi vsak drugi teden doseženo do 14. tedna in pri uporabi vsak teden do 17. tedna.

Na podlagi trenutno opredeljene farmakokinetike je v tej populaciji v stanju dinamičnega ravnovesja opazna za 50 % večja najmanjša koncentracija zdravila RoActemra pred naslednjim odmerkom v primerjavi s povprečno koncentracijo v velikem naboru podatkov populacije z RA. Razlogi za te razlike niso znani. Farmakokinetičnih razlik ne spremljajo izrazite razlike farmakodinamičnih parametrov in tako klinični pomen ni znan.

Pri bolnikih z GCA so zabeležili večjo izpostavljenost zdravilu pri bolnikih z manjšo telesno maso. Pri odmernem režimu 162 mg enkrat na teden je bila pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg,  $C_{srednja}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 51 % večja kot pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg. Pri odmernem režimu 162 mg enkrat na dva tedna je bila pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg,  $C_{srednja}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 129 % večja kot pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg. Podatkov za bolnike s telesno maso nad 100 kg je malo ( $n = 7$ ).

### Absorpcija

Po subkutani uporabi pri bolnikih z GCA je bil  $t_{1/2}$  absorpcije približno 4 dni. Biološka uporabnost subkutane oblike je bila 0,8. Mediani  $t_{max}$  je bil 3 dni po uporabi zdravila RoActemra vsak teden in 4,5 dni po uporabi vsak drugi teden.

### Porazdelitev

Pri bolnikih z GCA je bil centralni volumen porazdelitve 4,09 l in periferni volumen porazdelitve 3,37 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,46 l.

### Izločanje

Celotni očistek zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije in je vsota linearne in nelinearne očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike in je bil pri bolnikih z GCA 6,7 ml/h.

Pri bolnikih z GCA je bil v stanju dinamičnega ravnovesja efektivni  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra od 18,3 do 18,9 dneva s shemo 162 mg vsak teden in od 4,2 do 7,9 dneva s shemo 162 mg vsak drugi teden. Pri velikih koncentracijah v serumu, ko v celotnem očistku zdravila RoActemra prevladuje linearni očistek, so na podlagi populacijskih ocen parametra ugotovili efektivni  $t_{1/2}$  približno 32 dni.

### Posebne populacije

*Okvara ledvic:* formalnih študij o vplivu okvare ledvic na farmakokinetiko zdravila RoActemra niso izvedli. Večina bolnikov v študijah RA in GCA iz analize populacijske farmakokinetike je imela normalno delovanje ledvic ali blago okvaro ledvic. Blaga okvara ledvic (ocenjeni očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli) ni vplivala na farmakokinetiko zdravila RoActemra.

Približno tretjina bolnikov v študiji GCA je imela izhodiščno zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min). Pri teh bolnikih niso ugotovili vpliva na izpostavljenost zdravilu RoActemra.

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara jeter:* formalnih študij o vplivu okvare jeter na farmakokinetiko zdravila RoActemra niso izvedli.

*Starost, spol in etnična pripadnost:* analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z RA in GCA so pokazale, da starost, spol in etnična pripadnost ne vplivajo na farmakokinetiko zdravila RoActemra.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize za bolnike s sJIA in pJIA so potrdili, da je velikost telesa edina spremenljivka, ki ima znaten vpliv na farmakokinetiko zdravila RoActemra, vključno z izločanjem in absorpcijo, tako da je treba upoštevati odmerjanje na osnovi telesne mase (glejte preglednici 8 in 9).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti in toksičnosti za razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti s tocilizumabom niso bile izvedene, ker se za monoklonska protitelesa IgG1 ne smatra, da imajo intrinzični kancerogeni potencial.

Razpoložljivi neklinični podatki so pri več različnih vrstah raka pokazali učinek IL-6 na napredovanje malignoma in odpornosti proti apoptozi. Ti podatki ne kažejo, da bi med zdravljenjem z zdravilom RoActemra obstajalo pomembno tveganje za nastanek in napredovanje raka. Poleg tega v 6-mesečni študiji kronične toksičnosti pri opicah cynomolgus in pri miših s pomanjkanjem IL-6 niso opazili proliferativnih lezij.

Razpoložljivi neklinični podatki ne kažejo, da bi zdravljenje z zdravilom RoActemra vplivalo na plodnost. V študiji kroničnih toksičnih učinkov pri opicah cynomolgus niso opazili učinkov na endokrino aktivnih in reproduktivnih organih in reproduktivna sposobnost miši s pomanjkanjem IL-6 ni bila prizadeta. Uporaba tocilizumaba pri opicah cynomolgus med zgodnjo gestacijo ni niti

neposredno niti posredno škodljivo vplivala na nosečnost ali embrio-fetalni razvoj. Vendar pa so pri veliki sistemski izpostavljenosti (> 100-kratna izpostavljenost kot pri človeku) v visokoodmerni skupini 50 mg/kg/dan opažali rahel porast splavov oz. embrio-fetalnih smrti v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in drugimi nizkoodmernimi skupinami. Čeprav ne kaže, da bi bil citokin IL-6 ključen za rast ploda ali imunološki nadzor stika mati-plod, povezanosti tega izsledka z zdravilom RoActemra ni mogoče izključiti.

Zdravljenje z murinskim analogom ni predstavljalo toksičnosti za juvenilne miši. Še posebno niso bili okrnjeni skeletna rast, imunska funkcija in spolno dozorevanje.

Neklinične varnostne značilnosti zdravila RoActemra v opicah *Cynomolgus* ne kažejo na razlike med intravensko in subkutano potjo uporabe.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-histidin  
L-histidinijev monoklorid monohidrat  
L-arginin/L-argininijev klorid  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,9 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z vstavljenim iglo. Injekcijska brizga je zaprta s trdnim varovalom za injekcijsko iglo (tesnilo iz elastomerja s polipropilenskim ovojem) in zamaškom bata (butilna guma, prevlečena s fluorirano smolo).

Na voljo je pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi brizgami in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo RoActemra je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo z varnostnim pripomočkom za injekcijsko iglo. Po tem, ko vzamemo napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika, jo pustimo 25 do 30 minut, da doseže sobno temperaturo (18 °C do 28 °C), preden zdravilo RoActemra injiciramo. Napolnjene injekcijske brizge se ne sme stresati. Po odstranitvi pokrovčka je treba z injiciranjem pričeti v 5 minutah, da preprečimo, da bi se zdravilo izsušilo in zaprlo injekcijsko iglo. Če napolnjene injekcijske brizge ne uporabimo v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka, jo je treba zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo.

Če po tem, ko injekcijsko iglo vstavimo, ne moremo pritisniti bata, je treba napolnjeno injekcijsko iglo zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo.

Ne uporabite zdravila, če je raztopina motna ali vsebuje lebdeče delce, če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumene in če ste opazili, da je napolnjena injekcijska brizga poškodovana.

Izčrpna navodila za aplikacijo zdravila RoActemra v napolnjeni injekcijski brizgi so v navodilu za uporabo.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. januar 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. september 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 162 mg zdravila RoActemra (tocilizumab) v 0,9 ml.

Zdravilo RoActemra je rekombinantno humanizirano antihumano monoklonsko protitelo podskupine imunoglobulinov G1 (IgG1) proti topnim in membranskim receptorjem za interleukin-6.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (ACTPen)

Bistra do rahlo rumenkasta raztopina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje:

- hudega, aktivnega in napredujočega revmatoidnega artritisa (RA) pri odraslih, ki se predhodno niso zdravili z metotreksatom;
- zmerno do hudo aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ali zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) ali takšnega zdravljenja niso prenašali.

Pri bolnikih, ki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno, se lahko zdravilo RoActemra uporabi v monoterapiji.

Zdravilo RoActemra v kombinaciji z metotreksatom zmanjša hitrost napredovanja okvar sklepov, ki jih spremljamo z rentgenskim slikanjem, in izboljša funkcijsko zmogljivost.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa (sJIA) pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali sistemskimi kortikosteroidi (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji (če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zdravljenje z njim ni primerno) ali v kombinaciji z metotreksatom.

Zdravilo RoActemra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje juvenilnega idiopatskega poliartritisa (pJIA; s pozitivnim ali negativnim revmatoidnim faktorjem in razširjenim oligoartritisom) pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki se niso zadostno odzvali na predhodno zdravljenje z metotreksatom (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo RoActemra se lahko daje v monoterapiji, če bolniki metotreksata ne prenašajo ali zanje nadaljnje zdravljenje z metotreksatom ni primerno.

Zdravilo RoActemra je indicirano za zdravljenje gigantoceličnega arteritisa (GCA) pri odraslih bolnikih.



## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tocilizumab v subkutani obliki se aplicira z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Zdravljenje mora vpeljati zdravnik, ki ima izkušnje s prepoznavanjem in zdravljenjem RA, sJIA, pJIA in/ali GCA.

Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let, saj obstaja tveganje za intramuskularno injiciranje zaradi tanjše plasti podkožnega tkiva.

Prvo injiciranje je treba opraviti pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca. Po ustreznem usposabljanju o primerni tehniki injiciranja si lahko bolnik (ali njegovi starši/skrbniki) zdravilo RoActemra aplicira sam, če zdravnik potrdi, da je to primerno in se bolnik (ali njegovi starši/skrbniki) strinja z zdravniškim spremljanjem po potrebi.

Bolniki, ki prehajajo z zdravljenja z intravenskim tocilizumabom na subkutano dajanje, si morajo v času naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka prvi subkutani odmerek aplicirati pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca.

Vsi bolniki, ki se zdravijo z zdravilom RoActemra, morajo dobiti opozorilno kartico.

O primernosti bolnika ali njegovega starša/skrbnika za subkutano domačo uporabo je treba presoditi in bolnikom ali njihovim staršem/skrbnikom naročiti, da pred aplikacijo naslednjega odmerka obvestijo zdravstvenega delavca, če izkusijo simptome alergijske reakcije. V primeru pojava simptomov resne alergijske reakcije morajo bolniki nemudoma poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

#### RA

Priporočeno odmerjanje je 162 mg subkutano enkrat na teden.

Podatkov o prehajanju bolnikov z intravenske oblike zdravila RoActemra na subkutano obliko s fiksnim odmerkom je malo. Upoštevati je treba odmerjanje enkrat na teden.

Bolniki, ki preidejo z intravenske na subkutano obliko, morajo prejeti prvi subkutani odmerek namesto naslednjega načrtovanega intravenskega odmerka pod nadzorom usposobljenega zdravstvenega delavca.

#### GCA

Priporočeno odmerjanje je 162 mg subkutano enkrat na teden skupaj z glukokortikoidom, katerega odmerek postopoma zmanjšujemo. Po ukinitvi glukokortikoida se zdravilo RoActemra lahko uporablja samostojno. Za zdravljenje akutnih relapsov se zdravila RoActemra samostojno ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.4).

Glede na kronično naravo GCA je treba pri zdravljenju, daljšem od 52 tednov, upoštevati aktivnost bolezni, zdravnikovo presojo in bolnikove želje.

## RA in GCA

Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti (glejte poglavje 4.4).

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnih imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil (RA) ali imunomodulirajočih zdravil (GCA), če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu zmanjšajte pogostnost odmerjanja injekcij zdravila RoActemra na enkrat na dva tedna ali prekinite njegovo uporabo, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira. Ponovno začnite z dajanjem injekcij zdravila RoActemra enkrat na teden ali enkrat na dva tedna, kot je klinično ustrezno.
> 3- do 5-kratna ZMN	Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN. V primeru dolgotrajnih zvišanj na > 3-kratno ZMN (potrjenih s ponovnim testiranjem, glejte poglavje 4.4) ukinite zdravilo RoActemra.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count)

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), manjšim od  $2 \times 10^9/l$ .

Laboratorijska vrednost (celic $\times 10^9/l$ )	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na $> 1 \times 10^9/l$ , znova uvedite zdravilo RoActemra z odmerjanjem enkrat na dva tedna in povečajte pogostnost odmerjanja na enkrat na teden, kot je klinično ustrezno.
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic $\times 10^3/\mu l$ )	Ukrepanje
50 do 100	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov $> 100 \times 10^3/\mu l$ , znova uvedite zdravilo RoActemra z odmerjanjem enkrat na dva tedna in povečajte pogostnost odmerjanja na enkrat na teden, kot je klinično ustrezno.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra.

## RA in GCA

### Izpuščeni odmerki

Če je od izpuščenega tedenskega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra minilo manj kot 7 dni, je treba bolniku naročiti, da izpuščeni odmerek vzame na dan naslednjega načrtovanega odmerka. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, mu je treba naročiti, da izpuščeni odmerek vzame nemudoma, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Starejšim bolnikom (> 65 let) odmerka ni treba prilagoditi.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Uporaba zdravila RoActemra ni raziskana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 5.2). Delovanje ledvic je treba pri teh bolnikih skrbno nadzorovati.

#### *Okvara jeter*

Uporaba zdravila RoActemra pri bolnikih z okvaro jeter ni raziskana, zato ni mogoče dati priporočil za odmerjanje.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila RoActemra v subkutani obliki pri bolnikih od rojstva do 1. leta nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Sprememba odmerka mora temeljiti na spremembi bolnikove telesne mase v določenem obdobju. Zdravilo RoActemra se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom.

#### *Bolniki s sJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 12 let, je 162 mg subkutano enkrat na teden pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, ali 162 mg subkutano vsaka 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg.

Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let.

Bolniki morajo ob prejemu subkutane oblike zdravila RoActemra tehtati najmanj 10 kg.

#### *Bolniki s pJIA*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, starejše od 12 let, je 162 mg subkutano enkrat na 2 tedna pri bolnikih, ki tehtajo 30 kg ali več, in 162 mg subkutano enkrat na 3 tedne pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 30 kg.

Napolnjenega injekcijskega peresnika ne smemo uporabljati za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let.

### Prilagoditev odmerka zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti (sJIA in pJIA)

Če je primerno, je treba odmerek sočasno uporabljenega metotreksata in/ali drugih zdravil prilagoditi ali uporabo ustaviti ter odmerjanje tocilizumaba prekiniti, dokler klinično stanje ni ocenjeno. Pri bolnikih s sJIA ali pJIA lahko veliko sočasnih bolezni vpliva na laboratorijske vrednosti, zato moramo pri vsakem bolniku posebej presoditi, ali je zdravljenje s tocilizumabom treba prekiniti.

- Nenormalne vrednosti jetrnih encimov

Laboratorijska vrednost	Ukrepanje
> 1- do 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti (ZMN)	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. V primeru dolgotrajnih zvišanj v tem razponu prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler se alanin-aminotransferaza (ALT) ali aspartat-aminotransferaza (AST) ne normalizira.
> 3- do 5-kratna ZMN	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra, dokler ni dosežena < 3-kratna ZMN in upoštevajte zgoraj navedena priporočila pri > 1- do 3-kratni ZMN.
> 5-kratna ZMN	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA ali pJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>9</sup> /l)	Ukrepanje
ANC > 1	Ohranite odmerek.
ANC 0,5 do 1	Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko se absolutno število nevtrofilcev poveča na > 1 x 10 <sup>9</sup> /l, znova uvedite zdravilo RoActemra.
ANC < 0,5	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA ali pJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

- Majhno število trombocitov

Laboratorijska vrednost (celic x 10 <sup>3</sup> /μl)	Ukrepanje
50 do 100	Prilagodite odmerek sočasnega metotreksata, če je primerno. Prekinite uporabo zdravila RoActemra. Ko je število trombocitov > 100 x 10 <sup>3</sup> /μl, znova uvedite zdravilo RoActemra.
< 50	Ukinite zdravilo RoActemra. O ukinitvi zdravila RoActemra zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti je treba pri sJIA presojati za vsakega bolnika posebej.

Zmanjšanja pogostnosti odmerjanja tocilizumaba zaradi nenormalnih laboratorijskih vrednosti pri bolnikih s sJIA ali pJIA niso proučevali.

Varnost in učinkovitost zdravila RoActemra v subkutani obliki pri otrocih sta bili dokazani le za sJIA in pJIA.

Razpoložljivi podatki z intravensko obliko kažejo, da je klinično izboljšanje opazno v 12 tednih od začetka zdravljenja z zdravilom RoActemra. Pri bolnikih, pri katerih v tem času ne pride do izboljšanja, je treba nadaljnje zdravljenje pazljivo pretehtati.

### Izpuščeni odmerki

Če je od izpuščenega tedenskega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra pri bolniku s sJIA minilo manj kot 7 dni, je treba bolniku naročiti, da izpuščeni odmerek vzame na dan naslednjega načrtovanega odmerka. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, mu je treba naročiti, da izpuščeni odmerek vzame nemudoma, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu.

Če je od izpuščenega odmerka subkutane injekcije zdravila RoActemra pri bolniku s pJIA minilo manj kot 7 dni, mora dobiti izpuščeni odmerek, takoj ko se spomni, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če bolnik prejema zdravilo RoActemra s subkutano injekcijo in je od izpuščenega odmerka minilo več kot 7 dni ali bolnik ni prepričan, kdaj si mora spet injicirati zdravilo RoActemra, naj se posvetuje z zdravnikom ali farmacevtom.

### Način uporabe

Zdravilo RoActemra je namenjeno subkutani uporabi.

Po primernem usposabljanju o tehniki injiciranja si lahko bolniki sami injicirajo zdravilo RoActemra, če zdravnik meni, da je to primerno. Celotno vsebino (0,9 ml) napolnjenega injekcijskega peresnika je treba dati kot subkutano injekcijo. Priporočena mesta injiciranja (trebuh, stegno in zgornji del roke) je treba spreminjati. Zdravila se ne sme injicirati v znamenja, brazgotine ali predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela, trda ali poškodovana.

Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme stresati.

Celotna navodila za dajanje zdravila RoActemra v napolnjeni injekcijski brizgi so navedena v navodilu za uporabo, glejte poglavje 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivne, hude okužbe (glejte poglavje 4.4).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Subkutana oblika zdravila RoActemra ni namenjena intravenski aplikaciji.

### *Sledljivost*

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba zaščiteno ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti.

### *Okužbe*

Pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresivna zdravila, vključno z zdravilom RoActemra, so poročali o resnih in včasih smrtnih okužbah (glejte poglavje 4.8, Neželeni učinki). Zdravljenja z zdravilom RoActemra ne smete uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi resna okužba, je treba uporabo zdravila RoActemra prekiniti, dokler okužba ni obvladana (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti previdni pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z anamnezo ponavljajočih se ali kroničnih okužb ali z drugimi boleznimi (npr. divertikulitisom, sladkorno boleznijo in intersticijsko boleznijo pljuč), ki lahko povečajo nagnjenost k okužbam.

Med zdravljenjem z imunosupresivnimi zdravili, kot je zdravilo RoActemra, je treba nameniti pozornost pravočasnemu odkrivanju resnih okužb, kajti znaki in simptomi akutnega vnetja se zaradi zavrtja reaktantov akutne faze lahko zmanjšajo. Pri ocenjevanju možne okužbe pri bolniku je treba upoštevati učinke zdravila RoActemra na C-reaktivni protein (CRP), nevtrofilce ter znake in simptome okužbe. Bolnikom s sJIA ali pJIA ter njihovim staršem/skrbnikom morate naročiti, naj se nemudoma

posvetujejo z zdravnikom, če se pojavi kakršen koli simptom okužbe, da bodo deležni hitre ocene stanja in ustreznega zdravljenja.

#### *Tuberkuloza*

Kot velja za druga biološka zdravila, je treba vse bolnike pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra presejalno pregledati glede latentne tuberkuloze. Bolniki z latentno tuberkulozo morajo pred uvedbo zdravila RoActemra dobiti standardno protimikrobno terapijo. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo RoActemra, naj se zavedajo, da obstaja tveganje za lažno negativni rezultat tuberkulinskega kožnega testa in krvnega gama-interferonskega tuberkulinskega testa, posebno pri bolnikih, ki so hudo bolni ali imunokompromitirani.

Bolnikom s sJIA ali pJIA ter njihovim staršem/skrbnikom je treba svetovati, da poiščejo medicinsko pomoč, če se med zdravljenjem z zdravilom RoActemra pojavijo znaki ali simptomi (npr. vztrajen kašelj, hujšanje oziroma izguba telesne mase, blago zvišana telesna temperatura), ki kažejo na tuberkulozo.

#### *Reaktivacija virusov*

V zvezi z biološkim zdravljenjem RA so poročali o reaktivaciji virusov (npr. virusa hepatitisa B). Bolniki, ki so bili na presejalnem testu za hepatitis pozitivni, niso bili vključeni v klinična preskušanja z zdravilom RoActemra.

#### *Zapleti divertikulitisa*

Občasno so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, poročali o perforaciji divertiklov kot zapletu divertikulitisa (glejte poglavje 4.8). Zato je treba pri bolnikih z anamnezo razjede v prebavilih ali divertikulitisa zdravilo RoActemra uporabljati previdno. Bolniki s simptomi, ki lahko nakazujejo zaplete divertikulitisa (npr. z bolečinami v trebuhu, krvavitvijo in/ali nepojasnjeno spremembo v odvajanju blata in zvišano telesno temperaturo), potrebujejo takojšen pregled, da bi pravočasno odkrili divertikulitis, ki ga lahko spremlja perforacija v prebavilih.

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Opisane so bile hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, povezane z zdravilom RoActemra (glejte poglavje 4.8). Tovrstne reakcije so lahko hujše in morebiti tudi smrtne pri bolnikih, pri katerih so se preobčutljivostne reakcije pojavile med predhodnim zdravljenjem z zdravilom RoActemra, tudi če so le-ti prejeli premedikacijo s steroidi in antihistaminiki. Če pride do anafilaktične ali druge hude preobčutljivostne reakcije, je treba dajanje zdravila RoActemra nemudoma prekiniti, pričeti s primernim zdravljenjem in uporabo zdravila RoActemra trajno ukiniti.

#### *Aktivna bolezen jeter in okvara jeter*

Zdravljenje z zdravilom RoActemra lahko spremlja zvišanje jetrnih transaminaz, zlasti če se uporablja z metotreksatom, zato morate biti pri odločanju za uporabo zdravila RoActemra pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali okvaro jeter previdni (glejte poglavji 4.2 ter 4.8).

#### *Hepatotoksičnost*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra pogosto poročali o prehodnem ali intermitentnem blagem do zmernem zvišanju jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Zvišanje je bilo pogostejše med kombinirano uporabo zdravila RoActemra s potencialno hepatotoksičnimi zdravili (npr. z metotreksatom). Glede na klinično stanje je treba razmisliti tudi o drugih testih delovanja jeter, vključno z bilirubinom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra, so opazili primere z zdravili povzročene resne okvare jeter, vključno z akutno odpovedjo jeter, hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Resna okvara jeter se je pojavila od 2 tednov do več kot 5 let po začetku zdravljenja z zdravilom RoActemra. Poročali so o primerih odpovedi in posledične presaditve jeter. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki in simptomi okvare jeter.

Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih, ki imajo ALT ali AST zvišano na > 1,5-kratno ZMN. Zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih sta ALT ali AST izhodiščno > 5-krat nad ZMN.

Pri bolnikih z RA, GCA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja kontrolirati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. Za priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo zdravila RoActemra, na podlagi vrednosti transaminaz glejte poglavje 4.2. V primeru zvišanja ALT ali AST na > 3- do 5-kratno ZMN je treba zdravljenje z zdravilom RoActemra prekiniti.

#### *Hematološke nepravilnosti*

Po zdravljenju z 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z metotreksatom se je zmanjšalo število nevtrofilcev in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki so že bili zdravljeni z antagonistom TNF, imajo lahko večje tveganje za nevtropenijo.

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, zdravljenja ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC), manjšim od  $2 \times 10^9/l$ . Previdnost je potrebna, če razmišljate o uvedbi zdravila RoActemra pri bolnikih z majhnim številom trombocitov (tj. številom trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$ ). Nadaljnje zdravljenje ni priporočljivo pri bolnikih, pri katerih ANC pade pod  $0,5 \times 10^9/l$  ali pa število trombocitov pod  $50 \times 10^3/\mu l$ .

Huda nevtropenija je lahko povezana s povečanim tveganjem za hude okužbe, čeprav do sedaj v kliničnih preskušanjih z zdravilom RoActemra ni bilo jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev ter pojavom hudih okužb.

Pri bolnikih z RA in GCA je treba nevtrofilce in trombocite kontrolirati od 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, pozneje pa v skladu s standardno klinično prakso. Za priporočene prilagoditve odmerka na podlagi absolutnega števila nevtrofilcev in števila trombocitov glejte poglavje 4.2.

Pri bolnikih s sJIA in pJIA je treba nevtrofilce in trombocite kontrolirati v času druge aplikacije, pozneje pa v skladu z dobro klinično prakso (glejte poglavje 4.2).

#### *Vrednosti lipidov*

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so opazili zvišanje vrednosti lipidov, vključno z zvišanjem celotnega holesterola, lipoproteina majhne gostote (LDL), lipoproteina velike gostote (HDL) in trigliceridov (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se aterogeni indeksi niso povečali in zvišanje celotnega holesterola se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.

Pri bolnikih z RA in GCA je treba meritev lipidov opraviti od 4 do 8 tednov po uvedbi zdravljenja z zdravilom RoActemra. Bolnike je treba obravnavati v skladu z lokalnimi kliničnimi smernicami za vodenje hiperlipidemije.

#### *Nevrološke motnje*

Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na novonastalo demielinizacijsko bolezen osrednjega živčevja. Trenutno ni znano, kolikšna je možnost tovrstnih zapletov med uporabo zdravila RoActemra.

#### *Malignomi*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za malignome. Imunomodulirajoča zdravila lahko povečajo tveganje za malignome.

#### *Cepjenja*

Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra ne smete uporabljati živih in živih oslabljenih cepiv, ker klinična varnost ni ugotovljena. V randomizirani odprti študiji so odrasli bolniki z RA, ki so jih zdravili z zdravilom RoActemra in metotreksatom, razvili učinkovit odziv na 23-valentno pnevmokokno polisaharidno cepivo in cepivo s tetanusnim toksoidom. Ta je bil primerljiv odzivu pri bolnikih, ki so prejeli samo metotreksat. Priporočljivo je, da se vsi bolniki, zlasti starejši, cepijo v

skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra. Presledek med cepljenjem z živimi cepivi in začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra mora biti v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje bolnikov, ki prejemajo imunosupresivna zdravila.

#### *Srčno-žilno tveganje*

Bolniki z RA imajo večje tveganje za srčno-žilne bolezni, zato mora njihova običajna standardna obravnava vključevati obvladanje dejavnikov tveganja (npr. hipertenzije, hiperlipidemije).

#### *Kombinacija z zaviralci TNF*

Ni izkušenj z uporabo zdravila RoActemra z zaviralci TNF ali drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje RA. Zdravila RoActemra ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili.

#### *GCA*

Za zdravljenje akutnih relapsov se zdravila RoActemra v monoterapiji ne sme uporabljati, saj učinkovitost za zdravljenje le-teh ni bila dokazana. Uporabiti je treba glukokortikoide v skladu z zdravnikovo presojo in smernicami za zdravljenje.

#### *sJIA*

Sindrom aktivacije makrofagov je resna, življenje ogrožajoča bolezen, ki se lahko razvije pri bolnikih s sJIA. V kliničnih študijah zdravila RoActemra pri bolnikih med epizodo aktivnega sindroma aktivacije makrofagov niso proučevali.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Sočasna uporaba posamičnega odmerka 10 mg/kg zdravila RoActemra in 10 do 25 mg metotreksata enkrat na teden ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost metotreksatu.

Analize populacijske farmakokinetike niso odkrile, da bi metotreksat, nesteroidna protivnetna zdravila ali kortikosteroidi pri bolnikih z RA vplivali na očistek zdravila RoActemra. Pri bolnikih z GCA niso opazili učinka kumulativnega odmerka kortikosteroida na izpostavljenost zdravilu RoActemra.

Citokini, kot je IL-6, ki stimulirajo kronično vnetje, zavirajo ekspresijo jetrnih encimov CYP450. Zato se lahko ekspresija CYP450 po uvedbi močnih zaviralcev citokinov, kakršno je zdravilo RoActemra, spremeni.

Študije *in vitro* na kulturah človeških jetrnih celic so pokazale, da IL-6 zmanjša ekspresijo encimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 in CYP3A4. Zdravilo RoActemra normalizira ekspresijo teh encimov.

V študiji pri bolnikih z RA so se koncentracije simvastatina (CYP3A4) en teden po enkratnem odmerku zdravila RoActemra znižale za 57 % in dosegle podobne ali malo višje koncentracije od teh, ki so jih izmerili pri zdravih ljudeh.

Bolnike, zdravljene z individualno prilagojenimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP450 3A4, 1A2 ali 2C9 (npr. metilprednizolon, deksametazon (z možnim odtegnitvenim sindromom peroralnih glukokortikoidov), atorvastatin, zaviralci kalcijevih kanalčkov, teofilin, varfarin, fenprokumon, fenitoin, ciklosporin ali benzodiazepini), morate po uvedbi ali prenehanju dajanja zdravila RoActemra nadzorovati, ker utegnejo za ohranitev terapevtskega učinka potrebovati večje odmerke. Glede na dolg eliminacijski razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) zdravila RoActemra lahko njegov učinek na aktivnost encima CYP450 traja še več tednov po koncu zdravljenja.



## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po končanem zdravljenju.

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila RoActemra pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale, da pri večjih odmerkih obstaja večje tveganje spontanega splava ali embrio-fetalne smrti (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo RoActemra pri človeku izloča v materino mleko. Izločanje zdravila RoActemra v mleko pri živalih ni raziskano. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom RoActemra je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom RoActemra za žensko.

### Plodnost

Razpoložljivi predklinični podatki ne kažejo vpliva na plodnost med zdravljenjem z zdravilom RoActemra.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo RoActemra ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8, omotica).

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih značilnosti

Podatki o varnostnih značilnosti izvirajo od 4510 bolnikov, izpostavljenih zdravilu RoActemra v kliničnih preskušanjih; večina teh bolnikov je sodelovala v študijah pri RA (n = 4009), preostale izkušnje pa izvirajo iz študij pri GCA (n = 149), pJIA (n = 240) in sJIA (n = 112). Varnostne značilnosti zdravila RoActemra pri teh indikacijah so podobne in se ne razlikujejo.

Najpogosteje opisani neželeni učinki so bili okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis, glavobol, hipertenzija in zvišanje ALT.

Najbolj resni neželeni učinki so bile resne okužbe, zapleti divertikulitisa in preobčutljivostne reakcije.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in/ali obdobja po prihodu zdravila RoActemra na trg, v katerem so vir spontana poročila, literaturni podatki in podatki iz neintervencijskih študijskih programov, so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih MedDRA. Za posamezen neželeni učinek je ustrezna skupina pogostnosti določena glede na naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Seznam neželenih učinkov pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra

Organski sistem po MedDRA	Skupine pogostnosti s prednostnimi izrazi za neželene učinke			
	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal	celulitis, pljučnica, oralni herpes simpleks, herpes zoster	divertikulitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, nevtropenija, hipofibrinogenemija		
Bolezni imunskega sistema				anafilaksija (smrtna) <sup>1, 2, 3</sup>
Bolezni endokrinega sistema			hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija*		hipertrigliceridemija	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica		
Očesne bolezni		konjunktivitis		
Žilne bolezni		hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, dispneja		
Bolezni prebavil		bolečina v trebuhu, razjeda v ustih, gastritis	vnetje ustne sluznice, razjeda v želodcu	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				z zdravili povzročena okvara jeter, hepatitis, zlatenica; zelo redko: odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, srbenje, urtikarija		Stevens-Johnsonov sindrom <sup>3</sup>
Bolezni sečil			nefrolitiaza	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija na mestu injiciranja	periferni edem, preobčutljivostna reakcija		
Preiskave		zvišanje jetrnih transaminaz, zvečanje telesne mase, zvišanje celotnega bilirubina*		

\*Vključuje povišanja, ki so jih opazili v okviru rutinskih laboratorijskih preiskav (glejte spodnje besedilo).

<sup>1</sup> Glejte poglavje 4.3.

<sup>2</sup> Glejte poglavje 4.4.

<sup>3</sup> Ta neželeni učinek so zabeležili v spremljanju po prihodu zdravila na trg, v kontroliranih kliničnih preskušanjih pa ga niso opazili. Skupina pogostnosti je bila ocenjena kot zgornja meja 95-odstotnega intervala zaupanja, izračunana na podlagi skupnega števila bolnikov, izpostavljenih toclizumabu v kliničnih preskušanjih.

## Subkutana uporaba

### **RA**

Varnost uporabe subkutane oblike zdravila RoActemra pri zdravljenju RA vključuje dvojno slepo, kontrolirano, multicentrično študijo SC-I. SC-I je bila študija ne-inferiornosti, ki je pri 1262 bolnikih z RA primerjala učinkovitost in varnost 162 mg zdravila RoActemra, apliciranega vsak teden, z 8 mg/kg zdravila RoActemra intravensko. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z enim ali večimi nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Varnost in imunogenost, opažena pri subkutano danem zdravilu RoActemra, je bila skladna z znanimi varnostnimi značilnostmi intravensko danega zdravila RoActemra, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1). Večjo pogostnost reakcij na mestu injiciranja so opazili v skupinah s subkutanim dajanjem v primerjavi s subkutanimi injekcijami placeba v skupinah z intravenskim dajanjem.

#### *Reakcije na mestu injiciranja*

V 6-mesečnem kontroliranem obdobju je bila v SC-I pogostnost reakcij na mestu injiciranja 10,1 % (64/631) za subkutano obliko tocilizumaba in 2,4 % (15/631) za tedenske injekcije subkutane placeba (intravenska skupina). Reakcije na mestu injiciranja (vključno z eritemom, pruritusom, bolečino in hematomom) so bile blage do zmerne. Večina je izzvenela brez zdravljenja in nobena ni zahtevala ukinitve zdravljenja.

#### *Imunogenost*

V šestmesečnem kontroliranem obdobju študije SC-I so pri skupno 625 bolnikih, zdravljenih s 162 mg zdravila RoActemra na teden, preverili prisotnost protiteles proti zdravilu RoActemra. Pri petih bolnikih (0,8 %) so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, od teh pri vseh nevtralizacijska. Pri enem bolniku se je pojavil izotip IgE (0,2 %).

V šestmesečnem kontroliranem obdobju študije SC-II so pri skupno 434 bolnikih, zdravljenih s 162 mg zdravila RoActemra enkrat na dva tedna, preverili prisotnost protiteles proti zdravilu RoActemra. Pri sedmih bolnikih (1,6 %) so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, od teh pri šestih (1,4 %) nevtralizacijska. Pri štirih bolnikih se je pojavil izotip IgE (0,9 %).

Povezave med tvorbo protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki ni bilo.

#### *Hematološke nepravilnosti:*

##### *Nevtrofilci*

V šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju SC-I se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 2,9 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

Jasne povezave med zmanjšanjem števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$  in pojavom resnih okužb ni bilo.

##### *Trombociti*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kliničnem preskušanju SC-I se ni število trombocitov zmanjšalo  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$  pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

##### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju SC-I se je zvišanje ALT  $\geq 3 \times ZMN$  pojavilo pri 6,5 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, zvišanje AST  $\geq 3 \times ZMN$  pa pri 1,4 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek.

##### *Vrednosti lipidov*

V okviru rutinskega laboratorijskega spremljanja v šestmesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra SC-I se je pri 19 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na  $> 6,2 \text{ mmol/l}$  (240 mg/dl), pri 9 % bolnikov, ki so prejeli subkutani tedenski odmerek, pa dolgotrajno zvišanje LDL na  $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$  (160 mg/dl).

## Subkutana uporaba

### **sJIA**

Varnostni profil subkutane oblike zdravila RoActemra je bil ovrednoten pri 51 pediatričnih bolnikih (starih od 1 do 17 let) s sJIA. Na splošno so bili neželeni učinki pri bolnikih s sJIA podobni kot tisti, opaženi pri bolnikih z RA (glejte poglavje Neželeni učinki zgoraj).

### *Okužbe*

Delež okužb pri bolnikih s sJIA, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra, je bil primerljiv s tistim pri bolnikih s sJIA, zdravljenih z intravensko obliko zdravila RoActemra.

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V študiji s subkutano obliko (WA28118) je imelo reakcije na mestu injiciranja pri subkutanem injiciranju zdravila RoActemra skupno 41,2 % (21/51) bolnikov s sJIA. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja so bile eritem, srbenje, bolečina in oteklina na mestu injiciranja. Večina reakcij na mestu injiciranja, o katerih so poročali, je bila 1. stopnje, vse so bile neresne in nobena od njih ni zahtevala prenehanja zdravljenja ali prekinitve odmerjanja.

### *Imunogenost*

V študiji s subkutano obliko (WA28118) so pri 46 od 51 bolnikov (90,2 %), pri katerih so preverili protitelesa proti tocilizumabu v izhodišču, opravili vsaj en presejalni test po izhodišču. Pri nobenem bolniku se niso pojavila pozitivna protitelesa proti tocilizumabu po izhodišču.

### *Laboratorijske nepravilnosti*

V 52-tedenski odprti študiji s subkutano obliko (WA28118) se je pri 23,5 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra, pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9/l$ . Zmanjšanje števila trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$  se je pojavilo pri 2 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Zvišanje vrednosti ALT na  $\geq 3 \times$  ZMN se je pojavilo pri 9,8 % in zvišanje vrednosti AST  $\geq 3 \times$  ZMN pri 4,0 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra.

### *Vrednosti lipidov*

V 52-tedenski odprti študiji s subkutano obliko (WA28118) je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 23,4 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 35,4 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

## Subkutana uporaba

### **pJIA**

Varnostni profil subkutanega zdravila RoActemra je bil ovrednoten tudi pri 52 pediatričnih bolnikih s pJIA. Skupna izpostavljenost bolnikov s pJIA zdravilu RoActemra je bila pri vsej izpostavljeni populaciji 184,4 bolnik-let za intravenski in 50,4 bolnik-let za subkutani tocilizumab. Na splošno se je varnostni profil, opažen pri bolnikih s pJIA, skladal z znanim varnostnim profilom zdravila RoActemra, z izjemo reakcij na mestu injiciranja (glejte preglednico 1). Pogostnost reakcij na mestu injiciranja je bila po subkutanih injicijah zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA večja kot pri odraslih z RA.

### *Okužbe*

V študiji s subkutano obliko zdravila RoActemra je bil delež okužb pri bolnikih s pJIA, zdravljenih z zdravilom RoActemra subkutano, primerljiv s tistim pri bolnikih s pJIA, zdravljenih z zdravilom RoActemra intravensko.

### *Reakcije na mestu injiciranja*

Reakcije na mestu injiciranja je imelo pri subkutanem injiciranju zdravila RoActemra skupno 28,8 % (15/52) bolnikov s pJIA. Te reakcije na mestu injiciranja so se pojavile pri 44 % bolnikov s telesno maso  $\geq 30$  kg, v primerjavi s 14,8 % bolnikov, lažjih od 30 kg. Najpogostejše reakcije na mestu injiciranja so bile eritem na mestu injiciranja, oteklina, hematoma, bolečina in srbenje. Vse reakcije na mestu injiciranja, o katerih so poročali, so bile zabeležene kot neresni dogodki 1. stopnje in nobena od njih ni zahtevala prenehanja zdravljenja ali prekinitve odmerjanja.

### *Imunogenost*

V študiji s subkutano obliko so se pri 5,8 % [3/52] bolnikov pojavila pozitivna nevtralizirajoča protitelesa proti tocilizumabu brez razvoja resne ali klinično pomembne preobčutljivostne reakcije. Od teh 3 bolnikov je 1 pozneje izstopil iz študije. Med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki korelacije niso opazili.

### *Laboratorijske nepravilnosti*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v celotni populaciji, izpostavljeni zdravilu RoActemra, se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 15,4 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Zvišanje vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ZMN se je pojavilo pri 9,6 % in zvišanje vrednosti AST  $\geq 3 \times$  ZMN pri 3,8 % bolnikov, zdravljenih s subkutano obliko zdravila RoActemra. Pri nobenem bolniku, zdravljenem s subkutano obliko zdravila RoActemra, niso opazili zmanjšanja števila trombocitov na  $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ .

### *Vrednosti lipidov*

V študiji s subkutano obliko je imelo v katerem koli obdobju tekom študije (ne v izhodišču) 14,3 % bolnikov zvišano vrednost holesterola LDL na  $\geq 130$  mg/dl in 12,8 % bolnikov zvišano vrednost celokupnega holesterola na  $\geq 200$  mg/dl.

### Subkutana uporaba

#### **GCA**

Varnost subkutano uporabljenega zdravila RoActemra so raziskali v eni študiji III. faze (WA28119) pri 251 bolnikih z GCA. Med 12-mesečno dvojno slepo, s placebom kontrolirano fazo študije je celotna izpostavljenost zdravilu RoActemra v vsej izpostavljeni populaciji trajala 138,5 bolnik-let. V celoti so se varnostne značilnosti, opažene v terapevtskih skupinah z zdravilom RoActemra, ujemale z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra (glejte preglednico 1).

### *Okužbe*

Delež okužb/resnih okužb je bil uravnotežen med skupinami s tedenskim jemanjem zdravila RoActemra (200,2/9,7 dogodkov na 100 bolnik-let), s placebom in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (156,0/4,2 dogodkov na 100 bolnik-let) in s placebom in 52-tedenskim zmanjševanjem (210,2/12,5 dogodkov na 100 bolnik-let).

### *Reakcije na mestu injiciranja*

V skupini, zdravljeni z zdravilom RoActemra subkutano vsak teden je neželeni učinek na mestu subkutanega injiciranja navedlo skupno 6 % (6/100) bolnikov. Nobena reakcija na mestu injiciranja ni bila zabeležena kot resen neželen učinek in nobena ni zahtevala prekinitve zdravljenja.

### *Imunogenost*

V skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, so se enemu bolniku (1,1 %, 1/95) pojavila pozitivna nevtralizirajoča protitelesa proti zdravilu RoActemra, ki pa niso bila izotipa IgE. Ta bolnik ni imel preobčutljivostne reakcije ali reakcije na mestu injiciranja.

### *Hematološke nepravilnosti:*

#### *Nevtrofilci*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 4 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak teden. Tega niso opazili v nobeni od skupin, ki sta prejeli placebo in prednizon v zmanjšujočem se odmerku.

#### *Trombociti*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je pri enem bolniku (1 %, 1/100), ki je prejel zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, pojavilo prehodno zmanjšanje števila trombocitov na  $< 100 \times 10^3/\mu l$  brez spremljajočih krvavitev. Zmanjšanja števila trombocitov pod  $100 \times 10^3/\mu l$  niso opazili v nobeni od skupin, ki sta prejeli placebo in prednizon v zmanjšujočem se odmerku.

### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju se je zvišanje ALT na  $\geq 3$ -kratno ZMN pojavilo pri 3 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, pri 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo in prednizon z 52-tedenskim zmanjševanjem odmerka, ter pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo in prednizon s 26-tedenskim zmanjševanjem odmerka. Zvišanje AST na  $> 3$ -kratno ZMN se je pojavilo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo RoActemra subkutano vsak teden, in pri nobenem bolniku v skupinah s placebom in postopnim zmanjševanjem prednizona.

### *Vrednosti lipidov*

Med rednim laboratorijskim spremljanjem v 12-mesečnem kontroliranem kliničnem preskušanju zdravila RoActemra se je pri 34 % bolnikov pojavilo trajno zvišanje celokupnega holesterola na  $> 6,2$  mmol/l (240 mg/dl); stalno zvišanje LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l (160 mg/dl) se je pojavilo pri 15 % v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra vsak teden.

### Intravenska uporaba

#### **RA**

Varnost zdravila RoActemra so preučevali v štirih s placebom kontroliranih študijah (študije II, III, IV in V), eni z metotreksatom kontrolirani študiji (študija I) ter v njihovih podaljšanih fazah (glejte poglavje 5.1).

Obdobje dvojno slepe kontrole je v štirih študijah (študije I, III, IV in V) trajalo 6 mesecev, v eni študiji pa do 2 leti (študija II). V dvojno slepih, kontroliranih študijah je 774 bolnikov prejelo 4 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z metotreksatom, 1870 bolnikov 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z metotreksatom oz. drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, 288 bolnikov pa 8 mg/kg zdravila RoActemra v monoterapiji.

Dolgoročno izpostavljena populacija vključuje vse bolnike, ki so dobili vsaj en odmerek zdravila RoActemra v obdobju dvojno slepe kontrole ali pa v odprti, podaljšani fazi študije. Od 4009 bolnikov v tej populaciji jih je 3577 zdravilo prejelo vsaj 6 mesecev, 3296 vsaj 1 leto, 2806 vsaj 2 leti ter 1222 3 leta.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Okužbe*

V šestmesečnih kontroliranih študijah je bil delež vseh okužb med uporabo 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 127 na 100 bolnik-let, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 112 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež okužb med uporabo zdravila RoActemra 108 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je bil delež resnih okužb med uporabo 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili 5,3 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, med uporabo placeba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili pa 3,9 na 100 bolnik-let izpostavljenosti. V študiji monoterapije je bil delež resnih okužb v skupini, ki je dobivala zdravilo RoActemra, 3,6 na 100 bolnik-let izpostavljenosti, v skupini, ki je dobivala metotreksat, pa 1,5 na 100 bolnik-let izpostavljenosti.

V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež resnih okužb (bakterijskih, virusnih in glivičnih) 4,7 dogodka na 100 bolnik-let. Med opisanimi resnimi okužbami, od katerih so se nekatere končale tudi s smrtnim izidom, so bile aktivna tuberkuloza, ki se lahko pojavi v intrapulmonalni ali ekstrapulmonalni obliki, invazivne okužbe pljuč, kot so kandidoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza in Pneumocystis jiroveci, pljučnica, celulitis, herpes zoster, gastroenteritis, divertikulitis, sepsa in bakterijski artritis. Opisani so bili primeri oportunističnih okužb.

### *Intersticijska bolezen pljuč*

Motnje v delovanju pljuč lahko povečajo tveganje za razvoj okužb. Po prihodu zdravila na trg so poročali o intersticijski bolezni pljuč (vključno s pnevmonitisom in pljučno fibrozo), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

### *Perforacija v prebavilih*

Med šestmesečnimi kontroliranimi kliničnimi preskušnji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,26 na 100 bolnik-let. V dolgoročno izpostavljeni populaciji je bil celokupni delež perforacij v prebavilih med uporabo tocilizumaba 0,28 na 100 bolnik-let. Poročila o perforaciji v prebavilih med zdravljenjem z zdravilom RoActemra so se v glavnem nanašala na zaplete divertikulitisa, vključno z generaliziranim gnojnim peritonitisom, perforacijo v spodnjem delu prebavil, fistulo in abscesom.

### *Reakcije, povezane z infundiranjem*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih študijah je neželene učinke, povezane z infundiranjem (izbrane učinke, ki so se pojavili med infundiranjem ali v 24 urah po njem), navedlo 6,9 % bolnikov v skupini, ki je dobivala 8 mg/kg tocilizumaba v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in 5,1 % bolnikov v skupini, ki je dobivala placebo in imunomodulirajoča antirevmatična zdravila. Učinki, opisani med infundiranjem, so bile predvsem epizode hipertenzije, učinki, opisani v 24 urah po koncu infundiranja, pa so bili glavobol in kožne reakcije (izpuščaj, urtikarija). Ti učinki niso omejili zdravljenja.

Delež anafilaktičnih reakcij (pojavile so se pri skupaj 8 od 4009 bolnikov, 0,2 %) je bil pri odmerku 4 mg/kg nekajkrat večji kot pri odmerku 8 mg/kg. Klinično pomembne preobčutljivostne reakcije, ki so bile povezane z uporabo zdravila RoActemra in so zahtevale prekinitve zdravljenja, so zabeležili pri skupaj 56 od 4009 bolnikov (1,4 %), ki so v kontroliranih in odprtih kliničnih študijah dobivali zdravilo RoActemra. Te reakcije so se praviloma pojavile med drugim do petim infundiranjem tocilizumaba (glejte poglavje 4.4). V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primeru smrtne anafilaksije med zdravljenjem z intravensko obliko zdravila RoActemra (glejte poglavje 4.4).

### *Imunogenost*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih so protitelesa proti zdravilu RoActemra preverili pri skupaj 2876 bolnikih. Od 46 bolnikov (1,6 %), pri katerih so se pojavila protitelesa proti zdravilu RoActemra, jih je 6 imelo spremljajočo klinično pomembno preobčutljivostno reakcijo, ki je v 5 primerih vodila v ukinitve zdravljenja. Pri 30 bolnikih (1,1 %) so se pojavila nevtralizacijska protitelesa.

### *Hematološke nepravilnosti:*

#### *Neutrofilci*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih se je število nevtrofilcev zmanjšalo pod  $1 \times 10^9/l$  pri 3,4 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 0,1 % bolnikov, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Med bolniki, ki se jim je absolutno število nevtrofilcev zmanjšalo na  $< 1 \times 10^9/l$ , se je to pri približno polovici zgodilo v 8 tednih po začetku zdravljenja. O zmanjšanju pod  $0,5 \times 10^9/l$  so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Poročali so o okužbah z nevtropenijo.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila nevtrofilcev ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Trombociti*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih se je število trombocitov zmanjšalo pod  $100 \times 10^3/\mu l$  pri 1,7 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, in pri < 1 % tistih, ki so dobivali placebo v

kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Ta znižanja so se pojavila brez spremljajočih krvavitev.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zmanjšanja števila trombocitov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o zelo redkih primerih pancitopenije.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih so prehodno zvišanje ALT/AST na > 3-kratno ZMN zabeležili pri 2,1 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra, pri 4,9 % bolnikov, ki so dobivali metotreksat, pri 6,5 % bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, ter pri 1,5 % tistih, ki so dobivali placebo v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili.

Če so monoterapiji s tocilizumabom dodali potencialno hepatotoksična zdravila (npr. metotreksat), se je pogostnost zvišanj transaminaz povečala. Zvišanje ALT/AST na > 5-kratno ZMN so opazili pri 0,7 % bolnikov, ki so dobivali zdravilo RoActemra v monoterapiji, in pri 1,4 % bolnikov, ki so tocilizumab dobivali v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; pri večini teh so zdravljenje s tocilizumabom ukinili. V obdobju dvojno slepe kontrole je incidenca zvišanja indirektnega bilirubina (parameter rutinskih laboratorijskih preiskav) nad ZMN pri bolnikih, zdravljenih z 8 mg/kg zdravila RoActemra v kombinaciji z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD - disease modifying anti-rheumatic drug), znašala 6,2 %. Pri 5,8 % bolnikov se je indirektni bilirubin zvišal na vrednost med 1-kratno in 2-kratno ZMN; pri 0,4 % bolnikov pa se je zvišal nad 2-kratno ZMN.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja ALT/AST ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Vrednosti lipidov*

Med šestmesečnimi kontroliranimi preskušaji je bil pogosto opisan porast vrednosti lipidov, npr. celotnega holesterola, trigliceridov, holesterola LDL in/ali holesterola HDL. Rutinsko laboratorijsko spremljanje je pokazalo, da se je pri približno 24 % bolnikov, ki so v kliničnih preskušanjih dobivali zdravilo RoActemra, pojavilo dolgotrajno zvišanje celotnega holesterola na  $\geq 6,2$  mmol/l, pri 15 % pa dolgotrajno zvišanje LDL na  $\geq 4,1$  mmol/l. Zvišanje vrednosti lipidov se je odzvalo na zdravljenje s hipolipemiki.

V obdobju dvojno slepe kontrole ter pri dolgoročni izpostavljenosti sta vzorec in incidenca zvišanja vrednosti lipidov ostala skladna s tem, kar so opazili v šestmesečnih kontroliranih kliničnih preskušanjih.

#### *Malignomi*

Kliničnih podatkov za oceno možne incidence malignomov po izpostavljenosti tocilizumabu ni dovolj. Dolgoročna ocenjevanja varnosti še potekajo.

#### *Bolezni kože*

Po prihodu zdravila na trg so redko poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).



## 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila RoActemra je malo. Opisan je en primer naključnega prevelikega odmerjanja, pri katerem je bolnik z multiplim mielomom dobil 40 mg/kg v enem odmerku. Opazili niso nobenih neželenih učinkov.

Pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili enkratne odmerke do 28 mg/kg, ni bilo resnih neželenih učinkov, opazili pa so nevtropenijo, ki je omejila odmerke.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov; oznaka ATC: L04AC07.

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo RoActemra se specifično veže na topne in membransko vezane receptorje za IL-6 (sIL-6R in mIL-6R). Ugotovljeno je, da zdravilo RoActemra zavira signaliziranje prek sIL-6R in mIL-6R. IL-6 je pleiotropen proinflamatorni citokin, ki nastaja v različnih vrstah celic, med drugim v celicah T in B, monocitih in fibroblastih. IL-6 je vpleten v različna fiziološka dogajanja, npr. aktiviranje celic T, indukcijo sekrecije imunoglobulinov, indukcijo jetrne sinteze beljakovin akutne faze in stimulacijo hematopoeze. IL-6 je domnevno vpleten v patogenezo nekaterih bolezni, med drugim vnetnih bolezni, osteoporoze in neoplazem.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah RA z zdravilom RoActemra so opazili hitro znižanje CRP, hitrosti sedimentacije eritrocitov (SR), serumskega amiloida A (SAA) in fibrinogena. Skladno z vplivom na reaktante akutne faze je bilo zdravljenje z zdravilom RoActemra povezano z zmanjšanjem števila trombocitov znotraj normalnega območja. Opazili so povečanje koncentracije hemoglobina, ker zdravilo RoActemra zmanjša učinke IL-6 na nastajanje hepcidina in tako poveča razpoložljivost železa. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so ugotovili zmanjšanje koncentracije CRP v normalno območje že 2. teden, ohranilo pa se je ves čas zdravljenja.

V klinični študiji GCA (WA28119) so skupaj z rahlimi zvečaji povprečne koncentracije hemoglobina v eritrocitih opazili podobno hitro znižanje CRP in hitrosti sedimentacije eritrocitov. Pri zdravih preiskovancih, ki so dobili tocilizumab v odmerkih od 2 do 28 mg/kg intravensko in 81 do 162 mg subkutano, je bilo absolutno število nevtrofilcev najmanjše 2 do 5 dni po prejemu zdravila. Potem se je število nevtrofilcev povečevalo nazaj proti izhodiščni vrednosti v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih z RA in GCA se je po prejemu zdravila RoActemra absolutno število nevtrofilcev zmanjšalo primerljivo z zdravimi prostovoljci (glejte poglavje 4.8).

#### Subkutana uporaba

#### RA

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost subkutano danega zdravila RoActemra za ublažitev znakov in simptomov RA in radiološki odziv so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, kontroliranih multicentričnih študijah. Študija I (SC-I) je zajela bolnike, starejše od 18 let, ki so imeli zmerno do hudo aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR in so imeli izhodiščno vsaj štiri boleče in štiri otekla sklepa. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Študija II (SC-II) je zajela bolnike, starejše od 18 let, ki so imeli zmerno do hudo aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

Prehod z 8 mg/kg intravenske oblike enkrat na 4 tedne na 162 mg subkutano enkrat na teden spremeni izpostavljenost pri bolniku. Obseg se razlikuje glede na bolnikovo telesno maso (večji pri bolnikih z

manjšo telesno maso in manjši pri bolnikih z večjo telesno maso), klinični izid pa je skladen z opaženim pri bolnikih, zdravljenih z intravensko obliko.

### Klinični odziv

V študiji SC-I so ocenjevali bolnike z zmerno do hudo aktivnim RA, ki se niso zadostno klinično odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, pri čemer jih približno 20 % v preteklosti ni imelo zadostnega odziva na najmanj enega zaviralca TNF. V SC-I so 1262 bolnikov randomizirali v razmerju 1:1, da so prejeli 162 mg zdravila RoActemra subkutano vsak teden ali 8 mg/kg zdravila RoActemra intravensko vsake štiri tedne v kombinaciji z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Primarni cilj študije je bila razlika v deležu bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli odziv ACR 20. Rezultati iz študije SC-I so prikazani v preglednici 2.

*Preglednica 2. Odzivi ACR v študiji SC-I (% bolnikov) v 24. tednu*

	SC-I <sup>a</sup>	
	TCZ s.c. 162 mg vsak teden + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 24. teden	69,4 %	73,4 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. teden	47,0 %	48,6 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. teden	24,0 %	27,9 %
uravnotežena razlika (95-% interval zaupanja)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = populacija po protokolu

DMARD = imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (Disease modifying anti-rheumatic drug)

Bolniki v študiji SC-I so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) v subkutani skupini 6,6, v intravenski pa 6,7. V 24. tednu so opazili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,5 od izhodišča v obeh zdravljenih skupinah. Tudi delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 (DAS28 < 2,6) v subkutani (38,4 %) in intravenski skupini (36,9 %), je bil primerljiv.

### *Radiološka ocena*

V dvojno slepi, kontrolirani, multicentrični študiji pri bolnikih z aktivnim RA (SC-II) so radiološko ocenjevali subkutano dano zdravilo RoActemra. V študiji SC-II so ocenjevali bolnike z zmernim do hudo aktivnim RA, ki se niso zadostno klinično odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, pri čemer jih približno 20 % v preteklosti ni imelo zadostnega odziva na najmanj enega zaviralca TNF. Bolniki so morali biti starejši od 18 let in imeti aktiven RA, diagnosticiran po merilih ACR, izhodiščno so imeli vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov. V SC-II so 656 bolnikov randomizirali v razmerju 2:1, da so prejeli 162 mg zdravila RoActemra subkutano vsak drugi teden ali placebo v kombinaciji z nebiološkimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili.

V študiji SC-II so radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo od izhodišča po van der Heijdoovi modifikaciji povprečne celotne ocene po Sharpu (mTSS, modified mean total Sharp score). Po 24. tednih so potrdili zavrtje strukturne okvare, na rentgenskih posnetkih je bilo značilno manj znakov napredovanja bolezni v skupini, ki je subkutano prejela zdravilo RoActemra, v primerjavi s placebom (povprečna mTSS 0,62 v primerjavi z 1,23; p = 0,0149

(van Elteren)). Ti rezultati so skladni z opaženimi pri bolnikih, zdravljenih z intravenskim zdravilom RoActemra.

V študiji SC-II je bil ACR 20 60,9 %, ACR 50 39,8 % in ACR 70 19,7 % za bolnike, zdravljenega z zdravilom RoActemra subkutano vsak drug teden v primerjavi s placebom ACR 20 31,5 %, ACR 50 12,3 % in ACR 70 5,0 %. Bolniki so imeli povprečno izhodiščno oceno DAS28 v subkutani skupini 6,7, v intravenski pa 6,6. V 24. tednu so opazili značilno znižanje DAS28 za 3,1 od izhodišča v subkutani skupini in 1,7 v skupini na placebo, DAS28 < 2,6 pa so opazili pri 32 % v subkutani skupini in 4,0 % v skupini na placebo.

#### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

V študiji SC-I je bilo povprečno zmanjšanje po HAQ-DI od izhodišča do 24. tedna 0,6 v subkutani in intravenski skupini. Prav tako je bil primerljiv delež bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli klinično pomembno izboljšanje po HAQ-DI (sprememba od izhodišča  $\geq 0,3$  enote) v subkutani (65,2 %) v primerjavi z intravensko skupino (67,4 %) z uravnoteženo razliko v deležih -2,3 % (95-% interval zaupanja, -8,1; 3,4). Po SF-36 je bila povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti v 24. tednu za mentalno komponento ocene 6,22 v subkutani skupini in 6,54 v intravenski skupini, podobna je bila tudi za fizično komponento ocene: 9,49 v subkutani skupini in 9,65 v intravenski skupini.

V študiji SC-II je bilo povprečno zmanjšanje po HAQ-DI od izhodišča do 24. tedna značilno večje pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra subkutano vsak drugi teden (0,4) v primerjavi s placebom (0,3). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje po HAQ-DI v 24. tednu (sprememba od izhodišča  $\geq 0,3$  enote), je bil večji pri subkutanem dajanju zdravila RoActemra vsak drugi teden (58 %) v primerjavi s placebom (46,8 %). Po SF-36 je bila povprečna sprememba od izhodišča za mentalno in fizično komponento ocene značilno večja v skupini s subkutanim zdravilom RoActemra (6,5 in 5,3) v primerjavi s placebom (3,8 in 2,9).

#### Subkutana oblika

##### **sJIA**

#### Klinična učinkovitost

Pri pediatričnih bolnikih s sJIA, starih od 1 do 17 let, so izvedli 52-tedensko, odprto, multicentrično študijo farmakokinetike/farmakodinamike in varnosti (WA28118) za določitev ustreznega subkutanega odmerka zdravila RoActemra, ki bi imel primerljiv farmakokinetični/farmakodinamični in varnostni profil v primerjavi z intravenskim režimom.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so prejeli zdravilo RoActemra glede na telesno maso; bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg ( $n = 26$ ) so prejeli odmerek 162 mg zdravila RoActemra vsak teden, bolniki s telesno maso manj kot 30 kg ( $n = 25$ ) pa so prejeli 162 mg zdravila RoActemra vsakih 10 dni ( $n = 8$ ) ali vsaka 2 tedna ( $n = 17$ ) 52 tednov. Od teh 51 bolnikov je 26 (51 %) zdravilo RoActemra prejelo prvič, 25 (49 %) pa jih je predhodno prejelo intravensko obliko zdravila RoActemra in ob izhodišču prešlo na subkutano obliko zdravila RoActemra.

Eksploratorni rezultati učinkovitosti so pokazali, da je zdravilo RoActemra v subkutani obliki izboljšalo vse eksploratorne parametre učinkovitosti, vključno z indeksom za juvenilni artritis (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71 pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni s tocilizumabom, in ohranilo vse eksploratorne parametre učinkovitosti pri bolnikih, ki so prešli z intravenskega na subkutano zdravljenje z zdravilom RoActemra (in ga prejeli v celotnem obdobju študije) pri bolnikih iz obeh skupin glede na telesno maso (pod 30 kg in  $\geq 30$  kg).

#### Subkutana oblika

##### **pJIA**

Pri pediatričnih bolnikih s pJIA, starimi od 1 do 17 let, so izvedli 52-tedensko, odprto, multicentrično, študijo farmakokinetike/farmakodinamike in varnosti za določitev ustreznega subkutanega odmerka zdravila RoActemra, ki bi imel primerljiv farmakokinetični/farmakodinamični in varnostni profil v primerjavi z intravenskim režimom.

Bolniki, primerni za vključitev v študijo, so prejeli tocilizumab glede na telesno maso; bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg ( $n = 25$ ) so prejeli odmerek 162 mg zdravila RoActemra vsaka 2 tedna, bolniki s telesno maso manj kot 30 kg ( $n = 27$ ) pa so prejeli 162 mg zdravila RoActemra vsake 3 tedne 52 tednov. Od teh 52 bolnikov je 37 (71 %) zdravilo RoActemra prejelo prvič, 15 (29 %) pa je predhodno prejelo intravensko obliko zdravila RoActemra in ob izhodišču prešlo na subkutano obliko zdravila RoActemra.

Režima subkutane oblike zdravila RoActemra 162 mg vsake 3 tedne pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 30 kg, in 162 mg vsaka 2 tedna pri bolnikih s telesno maso  $\geq 30$  kg, zagotavljata farmakokinetično izpostavljenost in farmakodinamične odzive, ki podpirajo izide glede učinkovitosti in varnosti, podobne tistim, ki so bili doseženi z odobrenimi režimi intravenske oblike zdravila RoActemra za pJIA.

Eksploratorni rezultati učinkovitosti so pokazali, da je zdravilo RoActemra v subkutani obliki izboljšalo mediani indeks za juvenilni artritis (JADAS - Juvenile Arthritis Disease Activity Score)-71 pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z zdravilom RoActemra, in ohranilo mediani JADAS-71 pri bolnikih, ki so prešli z intravenskega na subkutano zdravljenje z zdravilom RoActemra (in ga prejeli v celotnem obdobju študije) pri bolnikih iz obeh skupin glede na telesno maso (pod 30 kg in  $\geq 30$  kg).

#### Subkutana oblika

#### **GCA**

#### Klinična učinkovitost

Študija WA28119 je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija superiornosti III. faze za oceno učinkovitosti in varnosti zdravila RoActemra pri bolnikih s GCA.

Vključila je 251 bolnikov z novonastalim GCA ali ponovitvijo GCA; bolniki so bili razvrščeni v eno od štirih terapevtskih skupin. Študija je obsegala 52-tedensko slepo obdobje (1. del), ki mu je sledilo 104-tedensko podaljšanje z odprtim načrtom zdravljenja (2. del). Namen 2. dela je bilo ugotavljanje dolgoročne varnosti in ohranjanja učinkovitosti po 52 tednih zdravljenja z zdravilom RoActemra, deleža ponovitev in potrebe po več kakor 52-tedenskem zdravljenju z zdravilom RoActemra ter pridobitev vpogleda v možen dolgoročni učinek zdravila RoActemra na varčevanje z glukokortikoidi.

Dva subkutana odmerka zdravila RoActemra (162 mg vsak teden in 162 mg vsak drugi teden) so primerjali z dvema različnima kontrolnima skupinama s placebom; bolniki so bili randomizirani v razmerju 2:1:1:1.

Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z glukokortikoidom (prednizon). V obeh skupinah z zdravilom RoActemra in v eni skupini s placebom je bila uporabljena vnaprej določena shema 26-tedenskega zmanjševanja prednizona, druga skupina s placebom pa je prejela vnaprej določeno shemo 52-tedenskega zmanjševanja prednizona, ki predstavlja boljši približek standardni praksi.

Trajanje zdravljenja z glukokortikoidi med presejanjem in pred uporabo zdravila RoActemra (ali placeba) je bilo podobno v vseh 4 zdravljenih skupinah (glejte preglednico 3).

Preglednica 3. Trajanje zdravljenja s kortikosteroidi med presejanjem v študiji WA28119

	Placebo + 26- tedensko zmanjševanje prednizona n = 50	Placebo + 52- tedensko zmanjševanje prednizona n = 51	RoActemra 162 mg s.c. tedensko + 26-tedensko zmanjševanje prednizona n = 100	RoActemra 162 mg s.c. vsak drugi teden + 26-tedensko zmanjševanje prednizona n = 49
Trajanje (dnevi)				
Povprečje (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6–63	12–82	1–87	9–87

Študija je dosegla primarni opazovani dogodek učinkovitosti, ocenjen z deležem bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo brez steroidov z uporabo zdravila RoActemra in 26-tedenskega zmanjševanja prednizona, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in 26-tedensko zmanjševanje prednizona (preglednica 4).

Dosežen je bil tudi ključni sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti; temeljil je na deležu bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo. Primerjali so tocilizumab skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona ter placebo skupaj z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (preglednica 4).

Terapevtski učinek zdravila RoActemra je bil statistično značilno superioren placebo, kar zadeva doseganje trajne remisije brez steroidov po 52 tednih uporabe zdravila RoActemra skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona v primerjavi s placebom in skupaj s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona ali placebom skupaj z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona.

Odstotek bolnikov, ki so po 52 tednih dosegli trajno remisijo, je prikazan v preglednici 4.

#### *Sekundarni opazovani dogodki*

Ocena časa do prvega poslabšanja GCA je pokazala značilno manjše tveganje za poslabšanje v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra vsak teden, kot v skupinah s placebom in 26- oziroma 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona, ter v skupini, ki je prejela zdravilo RoActemra subkutano vsak drugi teden, kot v skupini s placebom in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (ob primerjavi na ravni značilnosti 0,01). Subkutana uporaba zdravila RoActemra vsak teden je v primerjavi s placebom skupaj s 26-tedenskim prednizonom tudi klinično pomembno zmanjšala tveganje za poslabšanje tako pri bolnikih, ki so bili vključeni v preskušanje s ponovitvijo GCA kot pri tistih z novonastalo boleznijo (preglednica 4).

#### *Kumulativni odmerek glukokortikoida*

Kumulativni odmerek prednizona je bil po 52 tednih značilno manjši v obeh skupinah z zdravilom RoActemra kot v obeh skupinah s placebom (preglednica 4). V ločeni analizi bolnikov, ki so prejeli rešilni prednizon za zdravljenje poslabšanja GCA v prvih 52 tednih, se je kumulativni odmerek prednizona zelo razlikoval. Mediani odmerek za reševanje bolnikov je bil v skupini z zdravilom RoActemra vsak teden 3129,75 mg in v skupini z zdravilom RoActemra vsak drugi teden 3847 mg. Oba sta bila bistveno manjša kot v skupini s placebom in 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona (4023,5 mg) ali v skupini s placebom in 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (5389,5 mg).

Preglednica 4. Rezultati učinkovitosti v študiji WA28119

	Placebo + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 50	Placebo + 52 tednov zmanjševanja prednizona n = 51	RoActemra 162 mg s.c. tedensko + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 100	RoActemra 162 mg s.c. vsak drugi teden + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 49
<b>Primarni opazovani dogodek</b>				
****Trajna remisija (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)				
Odzivni bolniki po 52 tednih, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neprilagojena razlika deležev (99,5-% IZ)	NP	NP	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
<b>Ključni sekundarni opazovani dogodek</b>				
Trajna remisija (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52)				
Odzivni bolniki po 52 tednih, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neprilagojena razlika v deležih (99,5-% IZ)	NP	NP	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %** (10,41; 60,41)
<b>Drugi sekundarni opazovani dogodki</b>				
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)	NP	NP	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52)	NP	NP	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z recidivom; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26)	NP	NP	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
RO (99-% IZ)	NP	NP	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z novonastalo boleznijo; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26) RO (99-% IZ)				
Čas do prvega poslabšanja GCA <sup>1</sup> (bolniki z novonastalo boleznijo; skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52) RO (99-% IZ)				
Kumulativni odmerek glukokortikoida (mg)				
mediana po 52 tednih (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 26 <sup>2</sup> )	3296,00	NP	1862,00*	1862,00*
mediana po 52 tednih (skupini s tocilizumabom v primerjavi s placebom + 52 <sup>2</sup> )	NP	3817,50	1862,00*	1862,00*

	<b>Placebo + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 50</b>	<b>Placebo + 52 tednov zmanjševanja prednizona n = 51</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. tedensko + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 100</b>	<b>RoActemra 162 mg s.c. vsak drugi teden + 26 tednov zmanjševanja prednizona n = 49</b>
<b>Eksplorativni opazovani dogodki</b>				
Na leto preračunani delež recidivov, 52. teden <sup>§</sup>	1,74	1,30	0,41	0,67
Povprečje (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

\* p < 0,0001

\*\* p < 0,005 (meja pomembnosti za primarno in ključno sekundarno testiranje superiornosti)

\*\*\*Opisna vrednost p < 0,005

\*\*\*\*Poslabšanje: ponoven pojav znakov ali simptomov GCA in/ali hitrost sedimentacije eritrocitov  $\geq 30$  mm/h - potreba po povečanju odmerka prednizona

Remisija: odsotnost poslabšanja in normalizacija CRP

Trajna remisija: remisija od 12. do 52. tedna - Bolniki morajo upoštevati s protokolom predvideno zmanjševanje prednizona

<sup>1</sup> Analiza časa (v dnevih) od klinične remisije do prvega poslabšanja bolezni.

<sup>2</sup> Vrednosti p so bile določene z uporabo Van Elterneve analize za neparametrične podatke.

<sup>§</sup> Statistična analiza ni bila izvedena.

NP = ne pride v poštev

RO = razmerje ogroženosti

IZ = interval zaupanja

### *Izidi kakovosti življenja*

V študiji WA28119 so rezultate SF-36 razdelili na celokupni oceni telesne in duševne komponente (PCS [telesna] in MCS [duševna]). Povprečna sprememba PCS od izhodišča do 52. tedna je bila večja (tj. kaže večje izboljšanje) v skupinah z zdravilom RoActemra vsak teden in vsak drugi teden [4,10 v prvi, 2,76 v drugi] kot v skupinah s placebom [placebo + 26 tednov -0,28, placebo + 52 tednov -1,49], vendar je bila statistično značilna le razlika med skupino z zdravilom RoActemra vsak teden v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona in skupino s placebom v kombinaciji z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona (5,59; 99-% IZ: 8,6, 10,32; p = 0,0024). Povprečna sprememba MCS od izhodišča do 52. tedna je bila tako z zdravilom RoActemra vsak teden [7,28] kot vsaka dva tedna [6,12] večja kakor s placebom v kombinaciji z 52-tedenskim zmanjševanjem prednizona [2,84] (vendar razliki nista bili statistično značilni [p = 0,0252 za vsak teden, p = 0,1468 za vsaka dva tedna]) ter podobna kot s placebom v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona [6,67].

Bolnikovo celotno oceno aktivnosti bolezni so ocenili s pomočjo vizualne analogne lestvice (VAS - Visual Analogue Scale) od 0 do 100 mm. Povprečna sprememba bolnikove celotne ocene po VAS od izhodišča do 52. tedna je bila manjša (tj. kaže večje izboljšanje) v skupinah z zdravilom RoActemra vsak teden in vsak drugi teden [-19,0 v prvi, -25,3 v drugi] kot v skupinah s placebom [placebo + 26 tednov -3,4, placebo + 52 tednov -7,2], vendar je bila statistično značilna le razlika med skupino z zdravilom RoActemra vsak teden v kombinaciji s 26-tedenskim zmanjševanjem prednizona in skupinama s placebom [placebo + 26-tedensko zmanjševanje p = 0,0059 in placebo + 52-tedensko zmanjševanje p = 0,0081].

Za vse skupine so izračunali spremembo ocene utrujenosti po FACIT-Fatigue od izhodišča do 52. tedna. Povprečne ocene [SD] so bile: RoActemra vsak teden + 26-tedensko 5,61 [10,115], RoActemra vsak drugi teden + 26-tedensko 1,81 [8,836], placebo + 26-tedensko 0,26 [10,702] in placebo + 52-tedensko -1,63 [6,753].

Spremembe ocene EQ5D od izhodišča do 52. tedna so bile z zdravilom RoActemra + 26-tedensko 0,10 [0,198], RoActemra vsak drugi teden + 26-tedensko 0,05 [0,215], placebo + 26-tedensko 0,07 [0,293] in placebo + 52-tedensko -0,02 [0,159].

Višje ocene pomenijo izboljšanje tako po vprašaniku FACIT-Fatigue kot po vprašalniku EQ5D.

## Intravenska uporaba

### RA

#### Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila RoActemra za ublažitev znakov in simptomov RA so ocenili v petih randomiziranih, dvojno slepih multicentričnih študijah. Študije od I do V so zajele bolnike, stare  $\geq 18$  let, ki so imeli aktiven RA, diagnosticiran po merilih Ameriškega revmatološkega združenja ACR (American College of Rheumatology) in so imeli izhodiščno vsaj osem bolečih in šest oteklih sklepov.

V študiji I so zdravilo RoActemra uporabljali kot monoterapijo in ga dajali intravensko na štiri tedne. V študijah II, III in V so zdravilo RoActemra dajali intravensko na štiri tedne v kombinaciji z metotreksatom; primerjava je bila kombinacija placeba in metotreksata. V študiji IV so zdravilo RoActemra dajali intravensko na 4 tedne v kombinaciji z drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili; primerjava je bila kombinacija placeba in imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil. Primarni cilj vsake od petih študij je bil delež bolnikov, ki so po 24 tednih dosegli odziv ACR 20.

Študija I je ocenila 673 bolnikov, ki 6 mesecev pred randomizacijo niso dobivali metotreksata, predhodnega zdravljenja z metotreksatom pa niso prekinili zaradi klinično pomembnih toksičnih učinkov ali nezadostnega odziva. Večina bolnikov (67 %) dotlej še ni dobivala metotreksata. Zdravilo RoActemra so uporabljali kot monoterapijo v odmerku 8 mg/kg na štiri tedne. Primerjalna skupina so bili bolniki, ki so tedensko dobivali metotreksat (odmerek so jim prilagajali od 7,5 mg do največ 20 mg na teden v obdobju osmih tednov).

Študija II je bila dveletna študija z načrtovano analizo v 24., 52. ter 104. tednu, ocenila je 1196 bolnikov z nezadostnim kliničnim odzivom na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali 52 tednov na štiri tedne kot terapijo z dvojno slepo kontrolo, v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden). Po 52. tednu so imeli vsi bolniki možnost prejemati odprto zdravljenje z zdravilom RoActemra v odmerku 8 mg/kg. Od bolnikov, ki so zaključili študijo, in ki so bili na začetku randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom, jih je 86 % prejemalo odprto zdravljenje z zdravilom RoActemra 8 mg/kg v 2. letu. Primarni cilj v 24. tednu je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20. Po 52 tednih ter 104 tednih sta bila dodatna primarna cilja preprečitev okvare sklepov in izboljšanje funkcijske zmogljivosti.

Študija III je ocenila 623 bolnikov, ki se klinično niso dovolj odzvali na metotreksat. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

Študija IV je ocenila 1220 bolnikov, ki se niso zadostno odzvali na svoje obstoječe revmatološko zdravljenje, vključno z enim ali več imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Odmerke 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnimi odmerki imunomodulirajočih antirevmatičnih zdravil.

Študija V je ocenila 499 bolnikov, ki se niso dovolj odzvali na zdravljenje z enim ali več zaviralci TNF ali takšnega zdravljenja niso prenesli. Zdravljenje z zaviralcem TNF je bilo prekinjeno pred randomizacijo. Odmerke 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra ali placebo so dobivali na štiri tedne v kombinaciji s stabilnim odmerkom metotreksata (od 10 do 25 mg na teden).

#### Klinični odziv

V vseh študijah so bili deleži odzivov ACR 20, 50 in 70 po 6 mesecih statistično značilno večji med bolniki, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra kot med bolniki v kontrolnih skupinah (preglednica 5). V študiji I so dokazali superiornost 8 mg/kg zdravila RoActemra nad primerjalno učinkovino metotreksatom.

Učinek zdravljenja je bil pri bolnikih podoben, neodvisno od prisotnosti revmatoidnega faktorja, starosti, spola, rase, števila predhodnih zdravljenj ali stanja bolezni. Čas do začetka odziva je bil hiter



(že 2. teden), stopnja odziva pa se je v nadaljevanju zdravljenja še naprej izboljševala. Neprekinjene trajne odzive prek 3 let so opazili v odprtih, podaljšanih fazah študij I–V, ki še potekajo.

V vseh študijah so med zdravljenjem z 8 mg/kg zdravila RoActemra v primerjavi z uporabo placeba v kombinaciji z metotreksatom ali drugimi imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili zabeležili značilno izboljšanje vseh posameznih elementov odziva ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, bolnikovo in zdravnikovo oceno bolezni, kazalci preostalih sposobnosti, oceno bolečine in CRP.

Bolniki v študijah I–V so imeli povprečno izhodiščno oceno aktivnosti bolezni DAS28 (Disease Activity Score) od 6,5 do 6,8. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, so ugotovili značilno znižanje (povprečno izboljšanje) DAS28 za 3,1 do 3,4 od izhodišča v primerjavi s kontrolnimi bolniki (1,3 do 2,1). Delež bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo glede na DAS28 (DAS28 < 2,6), je bil po 24 tednih značilno večji med bolniki, ki so dobivali zdravilo RoActemra (28–34 %), kot med kontrolnimi bolniki (1–12 %). V študiji II je 65 % bolnikov doseglo DAS28 < 2,6 po 104 tednih v primerjavi z 48 % bolnikov po 52 tednih ter 33 % bolnikov po 24 tednih.

V kumulativni analizi študij II, III in IV je bil delež bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, 50 in 70, značilno večji med prejemniki 8 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili kot med prejemniki 4 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (ACR 20: 59 % v prim. s 50 %, ACR 50: 37 % v prim. s 27 %, ACR 70: 18 % v prim. z 11 %;  $p < 0,03$ ). Podobno je dosegel remisijo glede na DAS28 (DAS28 < 2,6) značilno večji delež bolnikov, ki so dobivali 8 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili, kot bolnikov, ki so dobivali 4 mg/kg zdravila RoActemra skupaj z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (31 % v prim. s 16 %;  $p < 0,0001$ ).

*Preglednica 5. Odzivi ACR v študijah, kontroliranih s placebom/metotreksatom/imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (% bolnikov).*

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

TCZ - tocilizumab

MTX - metotreksat

DMARD - imunomodulirajoče antirevmatično zdravilo (Disease modifying anti-rheumatic drug)

\*\* -  $p < 0,01$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

\*\*\* -  $p < 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebom + metotreksatom/imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom

### *Pomembnejša klinična odzivnost*

Po 2 letih zdravljenja z zdravilom RoActemra v kombinaciji z metotreksatom je 14 % bolnikov doseglo pomembnejšo klinično odzivnost (vzdrževanje odziva ACR 70 24 tednov ali več).

### *Radiološka ocena*

V študiji II so pri bolnikih z nezadostnim odzivom na metotreksat radiološko ocenjevali zavrtje strukturne okvare sklepov. Okvaro so izrazili kot spremembo ocene po modificiranem Sharpu in njenih elementov: ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje. Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo RoActemra, so potrdili zavrtje strukturne okvare sklepov, saj je bilo na rentgenskih posnetkih značilno manj znakov napredovanja bolezni kot pri bolnikih v kontrolni skupini (preglednica 6).

V odprti, podaljšani fazi študije II se je zaviranje strukturne okvare sklepov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo RoActemra in metotreksat, ohranilo v drugem letu zdravljenja. Povprečna sprememba celotne ocene po Sharp-Genant od izhodišča po 104 tednih je bila signifikantno nižja pri bolnikih, ki so bili randomizirani v skupino z zdravilom RoActemra 8 mg/kg ter metotreksatom ( $p < 0,0001$ ), v primerjavi s tistimi, ki so bili randomizirani v skupino s placebo ter metotreksatom.

*Preglednica 6. Povprečne radiološke spremembe v 52 tednih študije II*

	<b>Placebo + MTX (+ TCZ od 24. tedna) n = 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398</b>
Celotna ocena po Sharp-Genant	1,13	0,29*
Ocena erozij	0,71	0,17*
Ocena zožitve sklepne špranje	0,42	0,12**

MTX - metotreksat

TCZ - tocilizumab

\* -  $p \leq 0,0001$ , tocilizumab v primerjavi s placebo + metotreksatom

\*\* -  $p < 0,005$ , tocilizumab v primerjavi s placebo + metotreksatom

Po 1 letu zdravljenja z zdravilom RoActemra in metotreksatom pri 85 % bolnikov ( $n = 348$ ) ni bilo napredovanja strukturne okvare sklepov, opredeljene kot spremembe v celotni oceni po Sharpu 0 ali manj, v primerjavi s 67 % bolnikov, ki so prejeli placebo in metotreksat ( $n = 290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). To se je ohranilo po 2 letih zdravljenja (83 %;  $n = 353$ ). Pri 93 % ( $n = 271$ ) bolnikov ni bilo napredovanja med 52. in 104. tednom.

### *Izidi, povezani s splošnim zdravstvenim stanjem in kakovostjo življenja*

Bolniki, zdravljeni z zdravilom RoActemra, so dosegli izboljšanje vseh izidov po navedbi bolnikov: vprašalniki HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index), SF-36 (Short Form-36) in FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom RoActemra, so v primerjavi s tistimi, ki so dobivali imunomodulirajoča zdravila, ugotovili statistično značilno izboljšanje ocen po HAQ-DI. Med odprto, podaljšano fazo študije II je bilo izboljšanje funkcijske zmogljivosti ohranjeno do 2 leti. Po 52. tednu je povprečna sprememba po HAQ-DI znašala - 0,58 v skupini z zdravilom RoActemra 8 mg/kg in metotreksatom v primerjavi z - 0,39 v skupini s placebo in metotreksatom. Povprečna sprememba po HAQ-DI je bila po 104. tednu v skupini z zdravilom RoActemra 8 mg/kg in metotreksatom ohranjena (- 0,61).

### *Koncentracija hemoglobina*

Po 24 tednih so pri zdravilu RoActemra v primerjavi z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili ugotovili statistično značilno izboljšanje koncentracije hemoglobina ( $p < 0,0001$ ). Povprečna koncentracija hemoglobina se je povečala do 2. tedna in je ves čas do 24. tedna ostala v normalnem območju.

### *Tocilizumab v primerjavi z adalimumabom v monoterapiji*

V 24-tedenski dvojno slepi študiji VI (WA19924) so pri 326 bolnikih z RA, ki niso prenašali metotreksata ali za katere so smatrali, da nadaljevanje zdravljenja z metotreksatom ni primerno

(vključno s tistimi, ki se niso zadostno odzvali na zdravljenje z metotreksatom) primerjali zdravljenje z zdravilom RoActemra v monoterapiji z zdravljenjem z adalimumabom v monoterapiji. Bolniki v skupini z zdravilom RoActemra so prejeli intravensko infuzijo zdravila RoActemra (8 mg/kg) vsake 4 tedne in subkutano injekcijo placeba vsaka 2 tedna. Bolniki v skupini z adalimumabom so prejeli subkutano injekcijo adalimumaba (40 mg) vsaka 2 tedna in intravensko infuzijo placeba vsake 4 tedne. Učinek zdravljenja z zdravilom RoActemra je bil statistično značilno boljši kot z adalimumabom v kontroli aktivnosti bolezni od začetka zdravljenja do 24. tedna za primarni cilj študije, spremembo DAS28, in za vse sekundarne cilje (preglednica 7).

Preglednica 7. Rezultati učinkovitosti za študijo VI (WA19924)

	ADA + placebo (iv.) n = 162	TCZ + placebo (s.c.) n = 163	p-vrednost <sup>(a)</sup>
<b>Primarni cilj – povprečna sprememba od začetka zdravljenja do 24. tedna</b>			
DAS28 (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-3,3	
Razlika v prilagojeni povprečni vrednosti (95-% interval zaupanja)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
<b>Sekundarni cilji – delež odzivnih bolnikov v 24. tednu <sup>(b)</sup></b>			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
odziv ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
odziv ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
odziv ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

<sup>a</sup> p vrednost je prilagojena glede na regijo in trajanje RA za vse končne cilje ter dodatno za začetno vrednost pri vseh nadaljnjih končnih ciljih.

<sup>b</sup> Za manjkajoče podatke so uporabili imputacijo za neodzivne bolnike. Za nadzor multiplicitete so uporabili Holm-Bonferronijevo korekcijo.

Celokupne klinične značilnosti neželenih učinkov so bile pri zdravilu RoActemra in adalimumabu podoben. Delež bolnikov z resnimi neželenimi učinki je bil med zdravljenima skupinama uravnotežen (zdravilo RoActemra 11,7 % v primerjavi z adalimumabom 9,9 %). Tipi neželenih učinkov v skupini z zdravilom RoActemra so bili skladni z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra, o neželenih učinkih so poročali s podobno pogostnostjo v primerjavi s preglednico 1. O večji incidenci infekcijskih in parazitskih bolezni so poročali v skupini s tocilizumabom (48 % v primerjavi z 42 %), razlik v incidenci resnih okužb pa ni bilo (3,1 %). Pri obeh študijskih zdravljenjih so se pojavili enaki vzorci sprememb laboratorijskih varnostnih parametrov (zmanjšanje števila nevtrofilcev in trombocitov, zvišanje ALT, AST in lipidov), vendar pa je bila pri zdravilu RoActemra v primerjavi z adalimumabom magnituda spremembe in pogostnost izraženih nepravilnosti večja. Pri štirih bolnikih (2,5 %) iz skupine, ki je prejela zdravilo RoActemra in dveh bolnikih (1,2 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zmanjšanje števila nevtrofilcev stopnje 3 ali 4 po CTC. Pri enajstih bolnikih (6,8 %) iz skupine, ki je prejela zdravilo RoActemra in petih bolnikih (3,1 %) iz skupine, ki je prejela adalimumab, se je pojavilo zvišanje ALT stopnje 2 ali več po CTC. Povprečno povišanje LDL od pričetka zdravljenja je bilo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) pri bolnikih v skupini z zdravilom RoActemra in 0,19 mmol/l (7 mg/dl) pri bolnikih v skupini z adalimumabom. Varnost, ki so jo opazili v skupini z zdravilom RoActemra, je bila v skladu z znanimi varnostnimi značilnostmi zdravila RoActemra, novih ali nepričakovanih neželenih učinkov niso opazili (glejte preglednico 1).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Značilnost farmakokinetike zdravila RoActemra je nelinearno izločanje, ki je kombinacija linearnega očistka in Michaelis-Mentenovega izločanja. Nelinearni del izločanja zdravila RoActemra povzroči povečanje izpostavljenosti, ki je več kot sorazmerno odmerku. Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom ne spreminjajo. Zaradi odvisnosti celotnega očistka od koncentracije zdravila RoActemra v serumu je tudi razpolovni čas zdravila RoActemra odvisen od koncentracije in se spreminja s koncentracijo zdravila v serumu. Populacijske farmakokinetične analize doslej v nobeni od testiranih populacij bolnikov niso pokazale razmerja med navideznim očistkom in prisotnostjo protiteles proti zdravilu.

### RA

#### Intravenska uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov RA, ki so 24 tednov na 4 tedne dobivali enourno infuzijo 4 ali 8 mg/kg zdravila RoActemra, ali 24 tednov 162 mg zdravila RoActemra subkutano bodisi enkrat tedensko ali vsak drugi teden.

Za zdravilo RoActemra, uporabljenov odmerku 8 mg/kg vsake 4 tedne, so bili ocenjeni naslednji parametri (napovedano povprečje  $\pm$  standardni odklon): površina pod krivuljo (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja =  $38.000 \pm 13.000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ ; deleža kopičenja sta bila majhna (1,32 za AUC in 1,09 za  $C_{\max}$ ). Delež je bil večji za  $C_{\min}$  (2,49), kar je pričakovano glede na nelinearen prispevek očistka pri manjših koncentracijah. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za  $C_{\max}$  doseženo po prvi uporabi, za AUC po 8 tednih in za  $C_{\min}$  po 20 tednih. AUC,  $C_{\min}$  in  $C_{\max}$  zdravila RoActemra so se zvečale s povečanjem telesne mase. Pri telesni masi  $\geq 100 \text{ kg}$  je napovedano povprečje ( $\pm$  standardni odklon) ocenjenih parametrov znašalo: AUC v stanju dinamičnega ravnovesja  $50.000 \pm 16.800 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ )  $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ )  $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$ . Te vrednosti so večje kot povprečne vrednosti za zgoraj omenjeno populacijo bolnikov (tj. za vse telesne mase). Krivulja odmerok-odziv za zdravilo RoActemra je pri večji izpostavljenosti bolj položna, kar pomeni manjše poraste učinkovitosti pri vsakem nadaljnjem povečanju koncentracije zdravila RoActemra; tako pri bolnikih, zdravljenih z več kot 800 mg zdravila RoActemra, niso dokazali klinično pomembnih porastov učinkovitosti. Odmerki zdravila RoActemra, večji od 800 mg na infuzijo, torej niso priporočljivi (glejte poglavje 4.2).

#### Porazdelitev

Pri bolnikih z RA je bil centralni volumen porazdelitve 3,72 l in periferni volumen porazdelitve 3,35 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,07 l.

#### Izločanje

Po intravenski uporabi se zdravilo RoActemra iz obtoka odstrani v dveh fazah. Celotni očistek zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije in je vsota linearne in nelinearnega očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike, znašal je 9,5 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah zdravila RoActemra. Ko je pot nelinearnega očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah zdravila RoActemra določa predvsem linearni očistek.

Razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije. V stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 8 mg/kg na 4 tedne se je efektivni  $t_{1/2}$  skrajševal z zniževanjem koncentracij v odmernem intervalu od 18 dni do 6 dni.

#### Linearnost

Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom niso spreminjali. Z odmerkoma 4 in 8 mg/kg na 4 tedne so ugotovili več kot odmerku sorazmerno povečanje AUC in  $C_{\min}$ .  $C_{\max}$  je naraščala sorazmerno odmerku. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC po odmerku 8 mg/kg 3,2-krat večja,  $C_{\min}$  pa 30-krat večja kot po odmerku 4 mg/kg.

### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so proučili s populacijsko farmakokinetično analizo podatkov 3552 bolnikov z RA, ki so se zdravili s 162 mg subkutano vsak teden, 162 mg subkutano vsak drugi teden in 4 ali 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne 24 tednov.

Farmakokinetični parametri zdravila RoActemra se s časom niso spreminjali. Za odmerek 162 mg vsak teden je bila pričakovana povprečna ( $\pm$  SD) površina pod krivuljo  $AUC_{1 \text{ teden}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja =  $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$ . Deleži kopičenja so bili 6,32 za  $AUC$ , 6,30 za  $C_{\min}$  in 5,27 za  $C_{\max}$ . Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za  $AUC$ ,  $C_{\min}$  in  $C_{\max}$  doseženo po 12 tednih.

Za odmerek 162 mg vsak drugi teden je bila pričakovana povprečna ( $\pm$  SD) površina pod krivuljo  $AUC_{2 \text{ tedna}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja =  $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , najmanjša koncentracija ( $C_{\min}$ ) =  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$  in največja koncentracija ( $C_{\max}$ ) =  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$ . Deleži kopičenja so bili 2,67 za  $AUC$ , 6,02 za  $C_{\min}$  in 2,12 za  $C_{\max}$ . Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo za  $AUC$  in  $C_{\min}$  doseženo po 12 tednih, za  $C_{\max}$  pa po 10 tednih.

### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih z RA je bil čas do največje serumske koncentracije zdravila RoActemra  $t_{\max}$  2,8 dni. Biološka uporabnost subkutane formulacije je bila 79 %.

### Izločanje

Za subkutano dajanje je pri bolnikih z RA v stanju dinamičnega ravnovesja od koncentracije odvisni navidezni  $t_{1/2}$  do 12 dni za 162 mg vsak teden in 5 dni za 162 mg vsak drugi teden.

### sJIA

#### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je vključevala 140 bolnikov; bolnike so zdravili z odmerkom 8 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), odmerkom 12 mg/kg intravensko vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso pod 30 kg), odmerkom 162 mg subkutano vsak teden (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) ali 162 mg subkutano vsakih 10 dni ali vsaka 2 tedna (bolniki s telesno maso pod 30 kg).

Razpoložljivih podatkov o izpostavljenosti po subkutanem dajanju zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA, mlajših od 2 let, s telesno maso manj kot 10 kg, je malo.

Bolniki s sJIA morajo ob prejemu subkutane oblike zdravila RoActemra tehtati najmanj 10 kg (glejte poglavje 4.2).

*Preglednica 8. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s sJIA*

<b>Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra</b>	<b>162 mg vsak teden <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg vsaka 2 tedna pod 30 kg</b>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{srednja}}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulacija: $C_{\max}$	3,66	1,88
Akumulacija: $C_{\min}$	4,39	3,21
Akumulacija: $C_{\text{srednja}}$ ali $AUC_{\tau}^*$	4,28	2,27

\* $\tau$  = 1 teden ali 2 tedna za dva subkutana režima

Po subkutanem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za oba 162-mg režima, vsak teden in vsaka 2 tedna.

#### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s sJIA je razpolovni čas absorpcije znašal približno 2 dneva; biološka uporabnost za subkutano obliko pri bolnikih s sJIA je bila 95 %.

#### Porazdelitev

Pri pediatričnih bolnikih je bil centralni volumen porazdelitve 1,87 l in periferni volumen porazdelitve 2,14 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 4,01 l.

#### Izločanje

Celotni očistek tocilizumaba je odvisen od koncentracije in je vsota linearnega in nelinearnega očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike in je pri pediatričnih bolnikih s sJIA znašal 5,7 ml/h. Po subkutanem dajanju je učinkovni  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra pri bolnikih s sJIA med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja do 14 dni za oba 162-mg režima, vsak teden in vsaka 2 tedna.

#### pJIA

##### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA so ovrednotili s populacijsko farmakokinetično analizo, ki je vključevala 237 bolnikov; bolnike so zdravili z odmerkom 8 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg), odmerkom 10 mg/kg intravensko vsake 4 tedne (bolniki s telesno maso pod 30 kg), odmerkom 162 mg subkutano na 2 tedna (bolniki s telesno maso  $\geq 30$  kg) ali 162 mg subkutano vsake 3 tedne (bolniki s telesno maso pod 30 kg).

*Preglednica 9. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s pJIA*

Farmakokinetični parameter zdravila RoActemra	162 mg vsaka 2 tedna $\geq 30$ kg	162 mg vsake 3 tedne pod 30 kg
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	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
$C_{srednja}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akumulacija: $C_{max}$	1,72	1,32
Akumulacija: $C_{min}$	3,58	2,08
Akumulacija: $C_{srednja}$ ali $AUC_{\tau}^*$	2,04	1,46

\* $\tau$  = 2 tedna ali 3 tedne za dva subkutana režima

Po intravenskem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za odmerek 10 mg/kg (telesna masa  $< 30$  kg) in do 16. tedna za odmerek 8 mg/kg (telesna masa  $\geq 30$  kg). Po subkutanem odmerjanju je bilo približno 90 % stanja dinamičnega ravnovesja doseženega do 12. tedna za oba 162-mg subkutana režima, vsaka 2 tedna in vsake 3 tedne.

#### Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju pri bolnikih s pJIA je razpolovni čas absorpcije znašal približno 2 dneva; biološka uporabnost za subkutano obliko pri bolnikih s pJIA je bila 96 %.

#### Porazdelitev

Pri pediatričnih bolnikih je bil centralni volumen porazdelitve 1,97 l in periferni volumen porazdelitve 2,03 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 4,0 l.

## Izločanje

Populacijska farmakokinetična analiza je pri bolnikih s pJIA pokazala, da velikost telesa vpliva na linearni očistek, zato je treba upoštevati odmerjanje na osnovi telesne mase (glejte preglednico 9).

Po subkutanem dajanju je učinkoviti  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra pri bolnikih s pJIA med odmernim intervalom v stanju dinamičnega ravnovesja do 10 dni za bolnike s telesno maso < 30 kg (162 mg vsak tretji teden) in do 7 dni za bolnike s telesno maso  $\geq$  30 kg (162 mg vsak drugi teden). Po intravenski uporabi se tocilizumab iz obtoka odstrani v dveh fazah. Celotni očistek tocilizumaba je odvisen od koncentracije in je vsota linearne in nelinearne očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike, znašal je 6,25 ml/h. Od koncentracije odvisni nelinearni očistek igra pomembno vlogo pri nizkih koncentracijah tocilizumaba. Ko je pot nelinearne očistka nasičena, očistek pri višjih koncentracijah tocilizumaba določa predvsem linearni očistek.

## GCA

### Subkutana uporaba

Farmakokinetiko zdravila RoActemra so pri bolnikih z GCA ugotavljali z modelom populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov za 149 bolnikov z GCA, zdravljenih s 162 mg subkutano vsak teden ali 162 mg subkutano vsak drugi teden. Razviti model je imel enako zgradbo kot model populacijske farmakokinetike, oblikovan pred tem na podlagi podatkov bolnikov z RA (glejte preglednico 10).

*Preglednica 10. Predvideno povprečje  $\pm$  SD farmakokinetičnih (FK) parametrov v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutani uporabi pri bolnikih z GCA*

Farmakokinetični parameter tocilizumaba	Subkutano	
	162 mg vsak drugi teden	162 mg vsak teden
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{trough}$ ( $\mu$ g/ml)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{srednja}$ ( $\mu$ g/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulacija: $C_{max}$	2,18	8,88
Akumulacija: $C_{trough}$	5,61	9,59
Akumulacija: $C_{srednja}$ ali $AUC_{\tau}^*$	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 tedna ali 1 teden za dva subkutana režima

Profil v stanju dinamičnega ravnovesja je bil po uporabi zdravila RoActemra vsak teden skoraj raven, z zelo majhnimi nihanjem med najnižjimi in najvišjimi vrednostmi, medtem ko so bila nihanja pri uporabi zdravila RoActemra vsak drugi teden občutna. Približno 90-% stanje dinamičnega ravnovesja ( $AUC_{\tau}$ ) je bilo pri uporabi vsak drugi teden doseženo do 14. tedna in pri uporabi vsak teden do 17. tedna.

Na podlagi trenutno opredeljene farmakokinetike je v tej populaciji v stanju dinamičnega ravnovesja opazna za 50 % večja najmanjša koncentracija zdravila RoActemra pred naslednjim odmerkom v primerjavi s povprečno koncentracijo v velikem naboru podatkov populacije z RA. Razlogi za te razlike niso znani. Farmakokinetičnih razlik ne spremljajo izrazite razlike farmakodinamičnih parametrov in tako klinični pomen ni znan.

Pri bolnikih z GCA so zabeležili večjo izpostavljenost zdravilu pri bolnikih z manjšo telesno maso. Pri odmernem režimu 162 mg enkrat na teden je bila pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg,  $C_{srednja}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 51 % večja kot pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg. Pri odmernem režimu 162 mg enkrat na dva tedna je bila pri bolnikih s telesno maso, manjšo od 60 kg,

$C_{\text{srednja}}$  v stanju dinamičnega ravnovesja 129 % večja kot pri bolnikih s telesno maso od 60 do 100 kg. Podatkov za bolnike s telesno maso nad 100 kg je malo ( $n = 7$ ).

#### Absorpcija

Po subkutani uporabi pri bolnikih z GCA je bil  $t_{1/2}$  absorpcije približno 4 dni. Biološka uporabnost subkutane oblike je bila 0,8. Mediani  $t_{\text{max}}$  je bil 3 dni po uporabi zdravila RoActemra vsak teden in 4,5 dni po uporabi vsak drugi teden.

#### Porazdelitev

Pri bolnikih z GCA je bil centralni volumen porazdelitve 4,09 l in periferni volumen porazdelitve 3,37 l, tako da je volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 7,46 l.

#### Izločanje

Celotni očistek zdravila RoActemra je odvisen od koncentracije in je vsota linearnega in nelinearnega očistka. Linearni očistek so ocenili kot parameter v analizi populacijske farmakokinetike in je bil pri bolnikih z GCA 6,7 ml/h.

Pri bolnikih z GCA je bil v stanju dinamičnega ravnovesja efektivni  $t_{1/2}$  zdravila RoActemra od 18,3 do 18,9 dneva s shemo 162 mg vsak teden in od 4,2 do 7,9 dneva s shemo 162 mg vsak drugi teden. Pri velikih koncentracijah v serumu, ko v celotnem očistku zdravila RoActemra prevladuje linearni očistek, so na podlagi populacijskih ocen parametra ugotovili efektivni  $t_{1/2}$  približno 32 dni.

#### Posebne populacije

*Okvara ledvic:* formalnih študij o vplivu okvare ledvic na farmakokinetiko zdravila RoActemra niso izvedli. Večina bolnikov v študijah RA in GCA iz analize populacijske farmakokinetike je imela normalno delovanje ledvic ali blago okvaro ledvic. Blaga okvara ledvic (ocenjeni očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli) ni vplivala na farmakokinetiko zdravila RoActemra.

Približno tretjina bolnikov v študiji GCA je imela izhodiščno zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min). Pri teh bolnikih niso ugotovili vpliva na izpostavljenost zdravilu RoActemra.

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara jeter:* formalnih študij o vplivu okvare jeter na farmakokinetiko zdravila RoActemra niso izvedli.

*Starost, spol in etnična pripadnost:* analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z RA in GCA so pokazale, da starost, spol in etnična pripadnost ne vplivajo na farmakokinetiko zdravila RoActemra.

Rezultati populacijske farmakokinetične analize za bolnike s sJIA in pJIA so potrdili, da je velikost telesa edina spremenljivka, ki ima znaten vpliv na farmakokinetiko zdravila RoActemra, vključno z izločanjem in absorpcijo, tako da je treba upoštevati odmerjanje na osnovi telesne mase (glejte preglednici 8 in 9).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakologije varnosti, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, genotoksičnosti in toksičnosti za razmnoževanje in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije kancerogenosti s tocilizumabom niso bile izvedene, ker se za monoklonska protitelesa IgG1 ne smatra, da imajo intrinzični kancerogeni potencial.

Razpoložljivi neklinični podatki so pri več različnih vrstah raka pokazali učinek IL-6 na napredovanje malignoma in odpornosti proti apoptozi. Ti podatki ne kažejo, da bi med zdravljenjem z zdravilom RoActemra obstajalo pomembno tveganje za nastanek in napredovanje raka. Poleg tega v 6-mesečni



študiji kronične toksičnosti pri opicah cynomolgus in pri miših s pomanjkanjem IL-6 niso opazili proliferativnih lezij.

Razpoložljivi neklinični podatki ne kažejo, da bi zdravljenje z zdravilom RoActemra vplivalo na plodnost. V študiji kroničnih toksičnih učinkov pri opicah cynomolgus niso opazili učinkov na endokrino aktivnih in reproduktivnih organih in reproduktivna sposobnost miši s pomanjkanjem IL-6 ni bila prizadeta. Uporaba tocilizumaba pri opicah cynomolgus med zgodnjo gestacijo ni niti neposredno niti posredno škodljivo vplivala na nosečnost ali embrio-fetalni razvoj. Vendar pa so pri veliki sistemski izpostavljenosti (> 100-kratna izpostavljenost kot pri človeku) v visokoodmerni skupini 50 mg/kg/dan opažali rahel porast splavov oz. embrio-fetalnih smrti v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo in drugimi nizkoodmernimi skupinami. Čeprav ne kaže, da bi bil citokin IL-6 ključen za rast ploda ali imunološki nadzor stika mati-plod, povezanosti tega izsledka z zdravilom RoActemra ni mogoče izključiti.

Zdravljenje z murinskim analogom ni predstavljalo toksičnosti za juvenilne miši. Še posebno niso bili okrnjeni skeletna rast, imunska funkcija in spolno dozorevanje.

Neklinične varnostne značilnosti zdravila RoActemra v opicah Cynomolgus ne kažejo na razlike med intravensko in subkutano potjo uporabe.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-histidin  
L-histidinijev monoklorid monohidrat  
L-arginin/L-argininijev klorid  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C.

Napolnjeni injekcijski peresnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,9 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z vstavljenim iglo, ki vsebuje 162 mg zdravila RoActemra v napolnjenem injekcijskem peresniku. Injekcijska brizga je zaprta s trdnim varovalom za injekcijsko iglo (tesnilo iz elastomerja s polipropilenskim ovojem) in zamaškom bata (butilna guma, prevlečena s fluorirano smolo).

Na voljo je pakiranje s 4 napolnjenimi injekcijskimi peresniki in skupno pakiranje, ki vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Zdravilo RoActemra je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo. Po tem, ko vzamemo napolnjeni injekcijski peresnik iz hladilnika, ga pustimo 45 minut, da doseže sobno temperaturo (18 °C do 28 °C), preden zdravilo RoActemra injiciramo. Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme stresati. Po odstranitvi pokrovčka je treba z injiciranjem pričeti v 3 minutah, da preprečimo, da bi se zdravilo izsušilo in zaprlo injekcijsko iglo. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabimo v 3 minutah po odstranitvi pokrovčka, ga je treba zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom.

Če se po pritisku gumba za aktivacijo vijolični indikator ne premakne, je treba napolnjeni injekcijski peresnik zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom. Istega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** poskušajte uporabiti ponovno. Injiciranja ne ponavljajte z drugim napolnjenim injekcijskim peresnikom. Za pomoč pokličite zdravstvenega delavca.

Ne uporabite zdravila, če je raztopina motna ali vsebuje lebdeče delce, če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumene in če ste opazili, da je napolnjeni injekcijski peresnik poškodovan.

Izčrpana navodila za aplikacijo zdravila RoActemra v napolnjenem injekcijskem peresniku so v navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/08/492/009  
EU/1/08/492/010

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. januar 2009  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. september 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Genentech Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville, CA  
95688  
Združene države Amerike

Genentech Inc.  
1 Antibody Way  
Oceanside, CA  
92056  
Združene države Amerike

Samsung Biologics Co Ltd  
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu  
Incheon, 21987  
Republika Koreja

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

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.  
Bioproduction Operations Singapore  
8 Tuas Bay Lane  
Singapore 636986  
Singapur

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da bo vsem zdravnikom, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/uporabljali zdravilo RoActemra, razdelil izobraževalno gradivo za indikacije RA, sJIA, pJIA in GCA, ki vključuje:

- izobraževalno gradivo za zdravnike,
- izobraževalno gradivo za medicinske sestre,
- izobraževalno gradivo za bolnike.

Imetnik dovoljenja za promet se mora pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva z nacionalnim pristojnim organom dogovoriti glede njegove vsebine in oblike, skupaj z načrtom obveščanja (vključno z načinom razdeljevanja).

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vključevati naslednje ključne elemente:

- napotilo na povzetek glavnih značilnosti zdravila (npr. povezava na spletno stran EMA),
- izračun odmerka (bolniki z RA, sJIA in pJIA), priprava infuzije in hitrost infundiranja,
- tveganje za resne okužbe:
  - Zdravila se ne sme dajati bolnikom z aktivno okužbo ali pri sumu na okužbo.
  - Zdravilo lahko oslabi znake in simptome akutne okužbe in podaljša čas do diagnoze;
- tveganje za hepatotoksičnost:
  - Pri odločitvi o uvedbi zdravljenja pri bolnikih, ki imajo vrednost ALT ali AST več kot 1,5-krat višjo od zgornje meje normalne vrednosti (ZMN), je potrebna previdnost. Zdravljenje s tocilizumabom se ne priporoča pri bolnikih z zvišano vrednostjo ALT ali AST nad 5-kratno ZMN.
- Pri bolnikih z RA, GCA, pJIA in sJIA je treba vrednosti ALT in AST prvih 6 mesecev zdravljenja spremljati na 4 do 8 tednov, pozneje pa na 12 tednov. Priporočene prilagoditve odmerjanja, vključno z ukinitvijo zdravila RoActemra, na podlagi vrednosti transaminaz so opisane v SmPC, poglavje 4.2.
- tveganje za perforacije v prebavilih, posebno pri bolnikih z anamnezo divertikulitisa ali črevesnih ulceracij,
- navodilo, kako poročanti resne neželene učinke,
- izobraževalno gradivo za bolnike, ki ga bolniku izroči zdravstveni delavec,
- smernice za diagnozo sindroma aktivacije makrofagov pri bolnikih s sJIA,
- priporočila za prekinitev odmerjanja pri bolnikih s sJIA in pJIA.

Izobraževalno gradivo za medicinske sestre mora vključevati naslednje ključne elemente:

- preprečevanje napak pri uporabi zdravila in reakcij, povezanih z injiciranjem/infundiranjem,
  - priprava injekcije/infuzije,
  - hitrost infuzije,
- spremljanje bolnika zaradi reakcij, povezanih z injiciranjem/infundiranjem,
- navodilo, kako poročati resne neželene učinke.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vključevati naslednje ključne elemente:

- navodilo za uporabo (z navodili za uporabo subkutane oblike) (npr. povezava na spletno stran EMA),
- opozorilno kartico za bolnika
  - da opozori na tveganje za okužbe, ki lahko postanejo resne, če niso zdravljene. Dodatno opozori, da se lahko nekatere predhodne okužbe ponovno pojavijo;
  - da opozori na tveganje, da se lahko pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo RoActemra, pojavijo zapleti divertikulitisa. Ti zapleti lahko postanejo resni, če niso zdravljeni;
  - da opozori na tveganje, da lahko zdravilo RoActemra povzroči resno okvaro jeter. Bolniki bodo opravljali teste delovanja jeter. Bolniki morajo nemudoma obvestiti zdravnika, če se pri njih pojavijo znaki in simptomi jetrne toksičnosti, vključno z utrujenostjo, bolečino v trebuhu in zlatenico.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 80 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje  
80 mg/4 ml  
1 viala s 4 ml  
4 viala s 4 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko infundiranje po razredčenju  
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 200 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje  
200 mg/10 ml  
1 viala z 10 ml  
4 viala z 10 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko infundiranje po razredčenju  
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 viala vsebuje 400 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Polisorbat 80, saharoza, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje  
400 mg/20 ml  
1 viala z 20 ml  
4 viala z 20 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Za intravensko infundiranje po razredčenju  
Razredčeno zdravilo je treba uporabiti takoj  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napolnjena injekcijska brizga vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbata 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
4 napolnjene injekcijske brizge  
162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Vzemite brizgo iz škatle in jo pustite na sobni temperaturi 25 do 30 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/007

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (S PODATKI MODREGA OKENCA) –  
skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napolnjena injekcijska brizga vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin,  
polisorbat 80, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
skupno pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih brizg  
162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Vzemite brizgo iz škatle in jo pustite na sobni temperaturi 25 do 30 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE (BREZ PODATKOV MODREGA OKENCA) – skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napolnjena injekcijska brizga vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbit 80, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi  
4 napolnjene injekcijske brizge. Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodati posebej.  
162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Vzemite brizgo iz škatle in jo pustite na sobni temperaturi 25 do 30 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/008

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA NAPOLNJEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA**

**1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napoljnjeni injekcijski peresnik vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbitat 80, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, ACTPen®

4 napoljnjeni injekcijski peresniki

162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Vzemite napoljnjeni injekcijski peresnik iz škatle in ga pustite na sobni temperaturi 45 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/009

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA NAPOLNJENE INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (S PODATKI MODREGA OKENCA) – skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napoljnjeni injekcijski peresnik vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbata 80, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku, ACTPen®  
skupno pakiranje: 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih peresnikov  
162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Vzemite napoljnjeni injekcijski peresnik iz škatle in ga pustite na sobni temperaturi 45 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA NAPOLNJENEGA INJEKCIJSKEGA PERESNIKA (BREZ PODATKOV MODREGA OKENCA) – skupno pakiranje****1. IME ZDRAVILA**

RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
tocilizumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 napoljnjeni injekcijski peresnik vsebuje 162 mg tocilizumaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbata 80, voda za injicije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku  
4 napoljnjeni injekcijski peresniki. Sestavnih delov skupnega pakiranja ni mogoče prodati posebej.  
162 mg/0,9 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

subkutana uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Vzemite napoljnjeni injekcijski peresnik iz škatle in ga pustite na sobni temperaturi 45 minut pred uporabo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku

Ne zamrzujte

Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/492/010

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

roactemra 162 mg peresnik

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. infundiranje

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

80 mg/4 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. infundiranje

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

200 mg/10 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**VIALA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RoActemra 20 mg/ml sterilni koncentrat  
tocilizumab  
i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

i.v. infundiranje

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

400 mg/20 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumab  
sc

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

162 mg/0,9 ml

**6. DRUGI PODATKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

RoActemra 162 mg injekcija  
tocilizumab  
sc

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

162 mg/0,9 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### RoActemra 20 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje tocilizumab

**Preden boste prejeli to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste dobili **opozorilno kartico za bolnika**. Na njej so pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred zdravljenjem z zdravilom RoActemra in med zdravljenjem z njim.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo RoActemra
3. Kako boste prejeli zdravilo RoActemra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RoActemra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RoActemra vsebuje učinkovino tocilizumab, ki je beljakovina, narejena iz specifičnih imunskih celic (monoklonsko protitelo), ki blokira delovanje posebne beljakovine (citokina), imenovane interlevkin-6. Ta beljakovina je vpletena v vnetna dogajanja v telesu in njeno blokiranje lahko zmanjša vnetje. Zdravilo RoActemra pomaga olajšati simptome, npr. bolečine in oteklost sklepov, in lahko tudi izboljša vašo sposobnost za vsakodnevna opravila. Zdravilo RoActemra upočasni nastanek okvar hrustanca in kosti v sklepih, ki jih povzroča bolezen, ter izboljša vašo sposobnost za opravljanje običajnih dnevnih aktivnosti.

- **Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov** z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom (avtoimunska boleznijo), če predhodna zdravljenja niso učinkovala dovolj dobro. Zdravilo RoActemra se po navadi uporablja v kombinaciji z metotreksatom. Vendar je mogoče zdravilo RoActemra uporabljati tudi samo, če vaš zdravnik presodi, da metotreksat za vas ni primeren.
- Zdravilo RoActemra se lahko uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom brez predhodnega zdravljenja z metotreksatom.
- **Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje otrok s sJIA.** Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje otrok, starih 2 leti in več, ki imajo **aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)**, vnetno bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov, kot tudi povišano telesno temperaturo in izpuščaj. Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov sJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.
- **Zdravilo RoActemra se uporablja tudi za zdravljenje otrok s pJIA.** Zdravilo RoActemra se uporablja tudi za zdravljenje otrok, starih 2 leti in več, ki imajo aktivni **poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)**, vnetno bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov. Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov pJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

- **Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok**, starih 2 leti in več, s hudim ali življenje ogrožajočim **sindromom sproščanja citokinov**, neželenim učinkom pri bolnikih, zdravljenih s T-celicami s himernim antigenskim receptorjem (CAR - Chimeric Antigen Receptor) - terapije, ki se uporablja za zdravljenje določenih vrst raka.
- **Zdravilo RoActemra uporabljamo za zdravljenje odraslih** s koronavirusno boleznijo 2019 (COVID-19), ki prejemajo sistemske kortikosteroide in potrebujejo dodaten kisik ali mehansko ventilacijo.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo RoActemra

### Zdravila RoActemra ne smete prejeti

- če ste **alergični** na tocilizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate aktivno, hudo okužbo.

Če se karkoli od naštetega nanaša na vas, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam bo dala infuzijo.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn vam dajo zdravilo RoActemra, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

- Če se vam med infundiranjem ali po njem pojavi **alergijska reakcija**, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, huda omotica ali vrtoglavost, otekanje ustnic ali izpuščaj na koži, morate to **nemudoma povedati zdravniku**.
- Če imate kakršnokoli **okužbo**, naj bo kratkotrajna ali dolgotrajna, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Če se ne počutite dobro, morate to **nemudoma povedati zdravniku**. Zdravilo RoActemra lahko zmanjša sposobnost telesa za odziv na okužbe ter lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost za pojav nove okužbe.
- Če ste kdaj imeli **tuberkulozo**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik vas bo preiskal glede znakov in simptomov tuberkuloze, preden vas bo začel zdraviti z zdravilom RoActemra. Če se simptomi tuberkuloze (vztrajen kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, blago zvišana telesna temperatura) ali katerekoli druge okužbe pojavijo med zdravljenjem ali po njem, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.
- Če ste kdaj imeli **razjede na črevesu** ali **divertikulitis**, morate to povedati zdravniku. Med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, nepojasnjene spremembe v odvajanju blata z zvišano telesno temperaturo.
- Če imate kakršnokoli **bolezen jeter**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik lahko opravi preiskave krvi, da preveri delovanje jeter, preden boste dobili zdravilo RoActemra.
- Če ste se **pred kratkim cepili ali se nameravate cepiti**, morate to povedati zdravniku (odrasli in otroci). Vsi bolniki, še posebej otroci, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra prejeti vsa cepljenja, razen če je potrebna nujna uvedba zdravljenja. Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra se ne sme uporabljati nekaterih vrst cepiv.
- Če imate **raka**, morate to povedati svojemu zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo RoActemra.
- Če imate **srčno-žilne dejavnike tveganja**, npr. zvišan krvni tlak ali zvišano koncentracijo holesterola, morate to povedati svojemu zdravniku. Te dejavnike je treba med zdravljenjem z zdravilom RoActemra kontrolirati.
- Če imate zmerne do hude **težave z delovanjem ledvic**, vas bo zdravnik nadzoroval.

- Če imate **trdovratne glavobole**.

Preden boste dobili zdravilo RoActemra in med zdravljenjem z njim, bo zdravnik opravil preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate majhno število belih krvnih celic, majhno število trombocitov ali zvišane jetrne encime.

### Otroci in mladostniki

Zdravila RoActemra ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Če je otrok v preteklosti imel *sindrom aktivacije makrofagov* (aktivacijo in nekontrolirano razmnoževanje določene vrste krvnih celic), morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo odločil, ali bo otrok vseeno prejemal zdravilo RoActemra.

### Druga zdravila in zdravilo RoActemra

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo (ali vaš otrok, če je on bolnik). To vključuje zdravila, ki jih dobite brez recepta. Zdravilo RoActemra lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in morda bo treba njihove odmerke prilagoditi. **Zdravniku morate povedati**, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- metilprednizolon ali deksametazon, ki se uporabljata za zmanjševanje vnetja,
- simvastatin ali atorvastatin, ki se uporabljata za **zniževanje koncentracije holesterola**,
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin), ki se uporabljajo za zdravljenje **zvišanega krvnega tlaka**,
- teofilin, ki se uporablja za zdravljenje **astme**,
- varfarin ali fenpropakumon, ki se uporabljata za **redčenje krvi**,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje **epileptičnih napadov (konvulzij)**,
- ciklosporin, ki se uporablja za **zaviranje imunskega sistema** v primeru presaditve organa,
- benzodiazepine (npr. temazepam), ki se uporabljajo za **odpravljanje tesnobe**.

Zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj zdravila RoActemra ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, sJIA ali pJIA.

### Nosečnost, dojenje in plodnost

**Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo**, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči, če bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

**Ženske v rodni dobi** morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po njem.

**Če boste prejeli zdravilo Roactemra, prenehajte dojiti** in se posvetujte s svojim zdravnikom. Preden ponovno začnete dojiti, mora od vašega zadnjega zdravljenja miniti vsaj 3 mesece. Ni znano, ali se zdravilo RoActemra izloča v materino mleko.

Razpoložljivi podatki ne kažejo, da bi to zdravljenje vplivalo na plodnost.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite ali upravljajte strojev.

### Zdravilo RoActemra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 26,55 mg natrija na največji odmerek 1200 mg. Upoštevajte ta podatek, če potrebujete prehrano z nizko količino natrija. Vendar pa odmerki tega zdravila, ki so manjši od 1025 mg, vsebujejo manj kot 23 mg natrija in so torej praktično "brez natrija".

### 3. Kako boste prejeli zdravilo RoActemra

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom.

Zdravilo RoActemra **vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v obliki kapalne infuzije v veno**. Raztopino bodo razredčili, pripravili intravensko infuzijo in vas med zdravljenjem ter po njem nadzirali.

#### **Odrasli bolniki z revmatoidnim artritisom**

Običajni odmerek zdravila RoActemra je 8 mg na kg telesne mase. Odvisno od vašega odziva vam lahko zdravnik zmanjša odmerek na 4 mg/kg in ga nato spet poveča na 8 mg/kg, ko je primerno.

Odrasli boste prejeli zdravilo RoActemra enkrat na 4 tedne v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

#### **Otroci s sJIA (stari 2 leti ali več)**

Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od vaše telesne mase.

- Če tehtate manj kot 30 kg: odmerek je **12 mg na kg telesne mase**.
- Če tehtate 30 kg ali več: odmerek je **8 mg na kg telesne mase**.

Odmerek se izračuna glede na telesno maso pred vsakim dajanjem.

Otroci s sJIA bodo zdravilo RoActemra prejeli enkrat na 2 tedna v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

#### **Otroci s pJIA (stari 2 leti ali več)**

Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od vaše telesne mase.

- Če tehtate manj kot 30 kg: odmerek je **10 mg na kg telesne mase**.
- Če tehtate 30 kg ali več: odmerek je **8 mg na kg telesne mase**.

Odmerek se izračuna glede na telesno maso pred vsakim dajanjem.

Otroci s pJIA bodo zdravilo RoActemra prejeli enkrat na 4 tedne v intravenski infuziji (kapalni infuziji v veno), ki bo trajala eno uro.

#### **Bolniki s sindromom sproščanja citokinov**

Običajni odmerek zdravila RoActemra je **8 mg na kg telesne mase, če tehtate 30 kg ali več**.

Odmerek je **12 mg na kg telesne mase, če tehtate manj kot 30 kg**.

Zdravilo RoActemra se lahko daje samostojno ali v kombinaciji s kortikosteroidi.

#### **Bolniki s COVID-19**

Običajen odmerek zdravila RoActemra je **8 mg na kilogram telesne mase**. Potreben je lahko še drugi odmerek.

#### **Če ste dobili večji odmerek zdravila RoActemra, kot bi smeli**

Ker vam bo zdravilo RoActemra dal zdravnik ali medicinska sestra, ni verjetno, da bi ga dobili preveč. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

#### **Če ste izpustili odmerek zdravila RoActemra**

Ker vam bo zdravilo RoActemra dal zdravnik ali medicinska sestra, ni verjetno, da bi izpustili odmerek. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### **Če so vam prenehali dajati zdravilo RoActemra**

Zdravila RoActemra ne smete nehati uporabljati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo RoActemra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se lahko pojavijo vsaj še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila RoActemra.

**Možni resni neželeni učinki:** nemudoma obvestite zdravnika.

*Ti so pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

**Alergijske reakcije** med infuzijo ali po njej:

- težave z dihanjem, tiščanje v prsih ali rahla vrtoglavica,
- kožni izpuščaj, srbenje, koprivnica, otekanje ustnic, jezika ali obraza.

Če opazite kar koli od naštetega, **takoj** obvestite svojega zdravnika.

**Znaki resnih okužb:**

- zvišana telesna temperatura in mrzlica,
- mehurji na ustih ali koži,
- bolečine v trebuhu.

**Znaki jetrne toksičnosti:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- utrujenost,
- bolečine v trebuhu,
- zlatenica (rumeno obarvanje kože in oči).

Če opazite karkoli od naštetega, **čimprej** obvestite svojega zdravnika.

**Zelo pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov.*

- okužbe zgornjih dihal s tipičnimi simptomi, kot so kašelj, zamašen nos, izcedek iz nosu, boleče žrelo in glavobol,
- zvišana raven maščob v krvi (holesterola).

**Pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

- okužba pljuč (pljučnica),
- pasovec (herpes zoster),
- herpes (oralni herpes simpleks), mehurji,
- okužba kože (celulitis), včasih z zvišano telesno temperaturo in mrzlico,
- izpuščaj in srbenje, koprivnica,
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije,
- okužba oči (konjunktivitis),
- glavobol, omotica, visok krvni tlak,
- razjeda v ustih, bolečine v trebuhu,
- zadrževanje tekočine (edemi) v spodnjem delu nog, povečanje telesne mase,
- kašelj, oteženo dihanje,
- majhno število belih krvnih celic, ki ga pokažejo preiskave krvi (nevtropenija, levkopenija),
- nenormalni testi delovanja jeter (zvišanje transaminaz),
- zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, ki ga pokažejo preiskave krvi,
- nizke vrednosti fibrinogena v krvi (beljakovine, vključene v strjevanje krvi).

**Občasni neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.*

- divertikulitis (zvišana telesna temperatura, občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu),
- rdeči, otekli predeli v ustih,
- zvišane maščobe v krvi (trigliceridi),
- razjeda v želodcu,
- ledvični kamni,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice.

**Redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni izpuščaj, ki lahko vodi do hudih mehurjev in luščenja kože),
- smrtne alergijske reakcije (anafilaksija [smrtna]),
- vnetje jeter (hepatitis), zlatenica.

**Zelo redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov.*

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov v krvi,
- odpoved jeter.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**Otroci s sJIA**

V splošnem so neželeni učinki, opaženi pri bolnikih s sJIA, podobni tistim pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje: vnet nos in žrelo, drisko, majhno število belih krvnih celic in zvišanje jetrnih transaminaz.

**Otroci s pJIA**

V splošnem so neželeni učinki, opaženi pri bolnikih s pJIA, podobni tistim pri bolnikih z revmatoidnim artritisom. Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje: vnet nos in žrelo, glavobol, siljenje na bruhanje in majhno število belih krvnih celic.

**5. Shranjevanje zdravila RoActemra**

Zdravilo RoActemra shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo RoActemra

- Učinkovina je tocilizumab.  
Ena 4-ml viala vsebuje 80 mg tocilizumaba (20 mg/ml).  
Ena 10-ml viala vsebuje 200 mg tocilizumaba (20 mg/ml).  
Ena 20-ml viala vsebuje 400 mg tocilizumaba (20 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so saharoza, polisorbit 80, natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat, natrijev dihidrogenfosfat dihidrat in voda za injekcije.

### Izgled zdravila RoActemra in vsebina pakiranja

Zdravilo RoActemra je koncentrat za raztopino za infundiranje. Koncentrat je bistra do opalescentna, brezbarvna do bledorumena raztopina.

Zdravilo RoActemra je na voljo v vialah po 4, 10 ali 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje. Pakiranja z 1 in 4 vialami. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

### **Navodila za redčenje pred uporabo**

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Razredčiti smete le raztopine, ki so bistre do opalescentne, brezbarvne do bledorumene in ne vsebujejo vidnih delcev. Za pripravo zdravila RoActemra uporabite sterilno injekcijsko iglo in brizgo.

### **Odrasli bolniki z RA, COVID-19 in CRS ( $\geq 30$ kg)**

V aseptičnih pogojih iz 100-ml vrečke za infundiranje izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (0,4 ml/kg) morate izvleči iz vial in dati v 100-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (100 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

### **Uporaba pri pediatrični populaciji**

#### **Bolniki s sJIA, pJIA in CRS $\geq 30$ kg**

V aseptičnih pogojih iz 100-ml vrečke za infundiranje izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,4 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 100-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (100 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

#### **Bolniki s sJIA in CRS $< 30$ kg**

V aseptičnih pogojih iz 50-ml vrečke za infundiranje izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,6 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 50-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (50 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

#### **Bolniki s pJIA $< 30$ kg**

V aseptičnih pogojih iz 50-ml vrečke za infundiranje izvlecite toliko sterilne, apirogene 0,9-% (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, kot je potrební volumen koncentrata zdravila RoActemra za bolnikov odmerek. Potrebno količino koncentrata zdravila RoActemra (**0,5 ml/kg**) morate izvleči iz vial in dati v 50-ml vrečko za infundiranje. To mora biti končni volumen (50 ml). Za premešanje raztopine infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste preprečili penjenje.

Zdravilo RoActemra je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## Navodilo za uporabo

### RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi tocilizumab

**Preden boste prejeli to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste dobili **opozorilno kartico za bolnika**. Na njej so zapisane pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred zdravljenjem z zdravilom RoActemra in med zdravljenjem z njim.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RoActemra
3. Kako uporabljati zdravilo RoActemra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RoActemra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo RoActemra vsebuje učinkovino tocilizumab, ki je beljakovina, narejena iz specifičnih imunskih celic (monoklonsko protitelo), ki blokira delovanje posebne beljakovine (citokina), imenovane interlevkin-6. Ta beljakovina je vpletena v vnetna dogajanja v telesu in njeno blokiranje lahko zmanjša vnetje. Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje:

- **odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom** (avtoimunska boleznijo), če predhodno zdravljenje ni bilo dovolj učinkovito.
- **odraslih bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom**, ki predhodno še niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Zdravilo RoActemra pomaga olajšati simptome revmatoidnega artritisa, npr. bolečine in oteklost sklepov, in lahko tudi izboljša vašo sposobnost za vsakodnevna opravila. Zdravilo RoActemra upočasni nastanek okvar hrustanca in kosti v sklepih, ki jih povzroča bolezen, ter izboljša vašo sposobnost za opravljanje običajnih dnevnih aktivnosti.

Zdravilo RoActemra se po navadi uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje revmatoidnega artritisa, imenovanim metotreksat. Vendar je mogoče zdravilo RoActemra uporabljati tudi samostojno, če vaš zdravnik presodi, da metotreksat za vas ni primeren.

- **odraslih bolnikov z boleznijo arterij, imenovano gigantocelični arteriitis (GCA)**. Gre za vnetje največjih arterij v telesu, zlasti tistih, ki s krvjo oskrbujejo glavo in vrat. Med simptomi se pojavljajo glavobol, utrujenost in bolečina v žvečnih mišicah. Zapleta bolezen sta lahko možganska kap in slepota.

Zdravilo RoActemra lahko zmanjša bolečino ter otekanje arterij v glavi, vratu in rokah.

Gigantocelični arteriitis se običajno zdravi z zdravili, imenovanimi kortikosteroidi. Običajno so ta zdravila učinkovita, vendar pa lahko dolgotrajna uporaba velikih odmerkov vodi do pojava neželenih učinkov. Prav tako lahko zmanjšanje odmerka kortikosteroida povzroči poslabšanje gigantoceličnega arteriitisa. Z dodajanjem zdravila RoActemra k zdravljenju boste lahko kortikosteroide prejeli krajši čas, kljub temu pa bo gigantocelični arteriitis ostal pod nadzorom.

- **otrok, starih 1 leto in več, in mladostnikov, ki imajo aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)**, vnetno bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov, kot tudi povišano telesno temperaturo in izpuščaj.

Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov sJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

- **otrok, starih 2 leti in več, in mladostnikov, ki imajo aktivni poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)**. To je vnetna bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov.

Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov pJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RoActemra

### Zdravila RoActemra ne uporabljajte:

- če ste alergični ali je bolnik otrok, za katerega skrbite, alergičen na tocilizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali otrok (bolnik), za katerega skrbite, aktivno, hudo okužbo.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, obvestite zdravnika. Ne uporabite zdravila RoActemra.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila RoActemra se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Če se vam med injiciranjem ali po njem pojavi **alergijska reakcija**, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, huda omotica ali vrtoglavost, otekanje ustnic, jezika, obraza ali srbenje kože, koprivnica ali kožni izpuščaj, morate to **nemudoma povedati zdravniku**.
- Če so se vam po dajanju zdravila RoActemra pojavili kakršni koli simptomi alergijske reakcije, ne uporabite naslednjega odmerka, dokler niste o tem obvestili svojega zdravnika IN vam je ta svetoval, da si lahko daste naslednji odmerek zdravila.
- Če imate kakršno koli **okužbo**, kratkotrajno ali dolgotrajno, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Če se ne počutite dobro, morate to **nemudoma povedati zdravniku**. Zdravilo RoActemra lahko zmanjša sposobnost telesa za odziv na okužbe ter lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost za pojav nove okužbe.
- Če ste kdaj imeli **tuberkulozo**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik vas bo preiskal, da bi ugotovil, ali imate znake in simptome tuberkuloze, preden vas bo začel zdraviti z zdravilom RoActemra. Če se simptomi tuberkuloze (vztrajen kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, blago zvišana telesna temperatura) ali katere koli druge okužbe pojavijo med zdravljenjem ali po njem, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.

- Če ste kdaj imeli **razjede na črevesu** ali **divertikulitis**, morate to povedati zdravniku. Med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, nepojasnjene spremembe v odvajanju blata, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.
- Če imate katero koli **jetrno bolezen**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik lahko opravi preiskave krvi, da preveri jetrno delovanje, preden boste dobili zdravilo RoActemra.
- Če ste se pred kratkim cepili ali se nameravate cepiti, morate to povedati zdravniku. Vsi bolniki morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra prejeti vsa cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra se ne sme uporabljati nekaterih vrst cepiv.
- Če imate **raka**, morate to povedati svojemu zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo RoActemra.
- Če imate **srčno-žilne dejavnike tveganja**, npr. zvišan krvni tlak ali zvišano koncentracijo holesterola, morate to povedati svojemu zdravniku. Te dejavnike je treba med zdravljenjem z zdravilom RoActemra kontrolirati.
- Če imate zmerne do hude **težave z ledvičnim delovanjem**, vas bo zdravnik nadzoroval.
- Če imate **trdovratne glavobole**.

Preden boste dobili zdravilo RoActemra, bo zdravnik opravil preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate majhno število belih krvnih celic, majhno število trombocitov ali zvišane jetrne encime.

### Otroci in mladostniki

Zdravila RoActemra v podkožni injekciji ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 1 leta. Zdravila RoActemra ne smete dajati otrokom s sJIA, ki tehtajo manj kot 10 kg.

Če je otrok v preteklosti imel *sindrom aktivacije makrofagov* (aktivacijo in nekontrolirano razmnoževanje določene vrste krvnih celic), morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo odločil, ali bo otrok vseeno prejemal zdravilo RoActemra.

### Druga zdravila in zdravilo RoActemra

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo. Zdravilo RoActemra lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in morda bo treba njihove odmerke prilagoditi. **Zdravniku morate povedati**, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- metilprednizolon ali deksametazon, ki se uporabljata za zmanjševanje vnetja,
- simvastatin ali atorvastatin, ki se uporabljata za zniževanje koncentracije holesterola,
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin), ki se uporabljajo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka,
- teofilin, ki se uporablja za zdravljenje astme,
- varfarin ali fenpropukumon, ki se uporabljata za redčenje krvi,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov (konvulzij),
- ciklosporin, ki se uporablja za zaviranje imunskega sistema pri presaditvi organa,
- benzodiazepine (npr. temazepam), ki se uporabljajo za odpravljanje tesnobe.

Zdravila RoActemra zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali gigantoceličnega arteritisa.

## Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči, če bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po njem.

Če boste prejeli zdravilo RoActemra, prenehajte dojiti in se posvetujte s svojim zdravnikom. Preden ponovno začnete dojiti, morajo od vašega zadnjega zdravljenja miniti vsaj 3 meseci. Ni znano, ali se zdravilo RoActemra izloča v materino mleko.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

## 3. Kako uporabljati zdravilo RoActemra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje s tem zdravilom vam bo predpisal in začel zdravstveni delavec z izkušnjami pri odkrivanju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali gigantoceličnega arteritisa.

### Priporočeni odmerek

Za odrasle z revmatoidnim artritismom in gigantoceličnim arteriitisom je odmerek 162 mg (vsebina 1 napolnjene injekcijske brizge), dan enkrat na teden.

### Otroci in mladostniki s sJIA (stari 1 leto ali več)

Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od bolnikove telesne mase.

- Če bolnik tehta **manj kot 30 kg**: odmerek je 162 mg (vsebina ene napolnjene injekcijske brizge) enkrat na 2 tedna.
- Če bolnik tehta **30 kg ali več**: odmerek je 162 mg (vsebina ene napolnjene injekcijske brizge) enkrat na teden.

### Otroci in mladostniki s pJIA (stari 2 leti ali več)

Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od bolnikove telesne mase.

- Če bolnik tehta **manj kot 30 kg**: odmerek je 162 mg (vsebina ene napolnjene injekcijske brizge) **enkrat na 3 tedne**.
- Če bolnik tehta **30 kg ali več**: odmerek je 162 mg (vsebina ene napolnjene injekcijske brizge) **enkrat na 2 tedna**.

Zdravilo RoActemra se daje v obliki injekcije pod kožo (*subkutano*). Na začetku zdravljenja vam bo zdravnik ali medicinska sestra injicirala zdravilo RoActemra. Vaš zdravnik se lahko nato odloči, da si boste zdravilo RoActemra injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko injicirate zdravilo RoActemra sami. Starše in skrbnike bodo poučili, kako injicirati zdravilo RoActemra bolnikom, ki si ga ne morejo injicirati sami, kot so otroci.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si lahko sami daste injekcijo ali jo daste otroku (bolniku), za katerega skrbite, se pogovorite s svojim zdravnikom. Podrobna navodila za dajanje zdravila boste našli na koncu tega navodila.

### Če ste uporabili večji odmerek zdravila RoActemra, kot bi smeli

Ker je zdravilo RoActemra pripravljeno v eni napolnjeni injekcijski brizgi, ni verjetno, da bi uporabili prevelik odmerek. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če odrasel z revmatoidnim artritisom ali GCA oziroma otrok ali mladostnik s sJIA izpusti ali pozabi odmerek**

Zelo pomembno je, da uporabite zdravilo RoActemra natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Zabeležite si svoj naslednji odmerek.

- Če je od vašega izpuščenega tedenskega odmerka minilo manj kot 7 dni, ga vzemite na dan naslednjega načrtovanega odmerka.
- Če prejimate zdravilo RoActemra enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, si injicirajte odmerek takoj, ko se spomnite, in naslednji odmerek vzemite po načrtu.
- Če je od izpuščenega odmerka minilo 7 dni ali več ali niste gotovi, kdaj si morate spet injicirati zdravilo RoActemra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če otrok ali mladostnik s pJIA izpusti ali pozabi odmerek**

Zelo pomembno je, da se zdravilo RoActemra uporablja natančno tako, kot ga je predpisal zdravnik. Zabeležite naslednji odmerek.

- Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite, in naslednji odmerek vzemite po načrtu.
- Če je od izpuščenega odmerka minilo 7 dni ali več ali niste gotovi, kdaj morate spet injicirati zdravilo RoActemra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo RoActemra**

Zdravila RoActemra ne smete nehati uporabljati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo RoActemra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi še 3 mesece ali več po zadnjem odmerku zdravila RoActemra.

### **Možni resni neželeni učinki: o njih nemudoma obvestite zdravnika.**

*Ti so pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

**Alergijske reakcije** med injiciranjem ali po njem:

- težave z dihanjem, tiščanje v prsah ali rahla vrtoglavica,
- kožni izpuščaji, srbenje, koprivnica, otekanje ustnic, jezika ali obraza.

Če opazite kar koli od naštetega, **takoj** obvestite svojega zdravnika.

### **Znaki resnih okužb:**

- zvišana telesna temperatura in mrzlica,
- mehurji na ustih ali koži,
- bolečine v trebuhu.

### **Znaki jetrne toksičnosti:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- utrujenost,
- bolečine v trebuhu,
- zlatenica (rumeno obarvanje kože in oči).

Če opazite kar koli od naštetega, **čim prej** obvestite svojega zdravnika.

**Zelo pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov.*

- okužbe zgornjih dihal s tipičnimi simptomi, kot so kašelj, zamašen nos, izcedek iz nosu, boleče žrelo in glavobol,
- zvišana raven maščob v krvi (holesterola),
- reakcije na mestu injiciranja.

**Pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

- okužba pljuč (pljučnica),
- pasovec (herpes zoster),
- herpes (oralni herpes simpleks), mehurji,
- okužba kože (celulitis), včasih z zvišano telesno temperaturo in mrzlico,
- izpuščaj in srbenje, koprivnica,
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije,
- okužba oči (konjunktivitis),
- glavobol, omotica, visok krvni tlak,
- razjeda v ustih, bolečine v trebuhu,
- zadrževanje tekočine (edemi) v spodnjem delu nog, povečanje telesne mase,
- kašelj, oteženo dihanje,
- majhno število belih krvnih celic, ki ga pokažejo preiskave krvi (nevtropenija, levkopenija),
- nenormalni testi jetrnega delovanja (zvišanje transaminaz),
- zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, ki ga pokažejo preiskave krvi,
- nizke vrednosti fibrinogena v krvi (beljakovine, vključene v strjevanje krvi).

**Občasni neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.*

- divertikulitis (zvišana telesna temperatura, slabost s siljenjem na bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu),
- rdeči, otekli predeli v ustih,
- zvišane maščobe v krvi (trigliceridi),
- razjeda v želodcu,
- ledvični kamni,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice.

**Redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni izpuščaj, ki lahko vodi do hudih mehurjev in luščenja kože),
- smrtne alergijske reakcije (anafilaksija [smrtna]),
- vnetje jeter (hepatitis), zlatenica.

**Zelo redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov.*

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov v krvi,
- odpoved jeter.

**Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih s sJIA ali pJIA**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih s sJIA ali pJIA so na splošno podobni tistim pri odraslih. Nekateri neželeni učinki so pogostejši pri otrocih in mladostnikih: vnetje nosu in grla, glavobol, občutek slabosti (navzea) in manjše število belih krvnih celic.

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila RoActemra**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjene injekcijske brizge in na škatli poleg oznak EXP in Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Ko napolnjeno injekcijsko brizgo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C.

Napolnjene injekcijske brizge shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Ne uporabite zdravila, če je raztopina motna ali vsebuje lebdeče delce, če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumenkaste in če ste opazili, da je kateri koli del napolnjene injekcijske brizge poškodovan.

Napolnjene injekcijske brizge se ne sme stresati. Po odstranitvi pokrovčka je treba z injiciranjem pričeti v 5 minutah, da preprečimo, da bi se zdravilo izsušilo in zaprlo injekcijsko iglo. Če napolnjene injekcijske brizge ne uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka, jo je treba zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo.

Če po tem, ko injekcijsko iglo vstavite, ne morete pritisniti bata, je treba napolnjeno injekcijsko iglo zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo RoActemra**

- Učinkovina je tocilizumab.  
Ena napolnjena injekcijska brizga v 0,9 ml vsebuje 162 mg tocilizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila RoActemra in vsebina pakiranja**

Zdravilo RoActemra je v obliki raztopine za injiciranje. Raztopina je brezbarvna do rahlo rumenkasta.

Zdravilo RoActemra je na voljo v napoljnjeni injekcijski brizgi, ki vsebuje 162 mg tocilizumaba v 0,9 ml raztopine za injiciranje.

Eno pakiranje vsebuje štiri napolnjene injekcijske brizge, skupno pakiranje vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napolnjenih injekcijskih brizg. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.



**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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  
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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Kaj morate vedeti za varno uporabo vaše napolnjene injekcijske brizge RoActemra

Pomembno je, da preberete, razumete in upoštevate ta navodila, da boste vi ali vaš skrbnik pravilno uporabljali napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom RoActemra. Navodila ne nadomeščajo usposabljanja s strani vašega zdravstvenega delavca.

Vaš zdravstveni delavec vam bo pokazal, kako ustrezno pripraviti in injicirati zdravilo, preden boste napolnjeno injekcijsko brizgo z zdravilom RoActemra prvič uporabili. Nanj se obrnite, če imate kakršna koli vprašanja. Ne poskušajte si dati injekcije, dokler niste prepričani, kako uporabljati napolnjeno injekcijsko brizgo RoActemra.

Prosimo, preberite tudi navodilo za uporabo, ki je priloženo napoljnjeni injekcijski brizgi, da se seznanite z najbolj pomembnimi informacijami o zdravilu. Pomembno je, da ostanete pod zdravniškim nadzorom, medtem ko uporabljate zdravilo RoActemra.

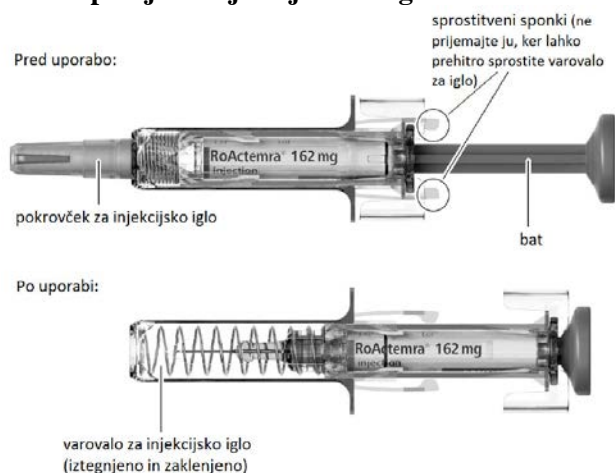
### Pomembne informacije:

- Ne uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če se vam zdi poškodovana.
- Ne uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če je zdravilo motno, nejasno, obarvano ali vsebuje delce.
- Ne poskušajte odpreti ali razstaviti napolnjene injekcijske brizge.
- Ne odstranite pokrovčka za injekcijsko iglo, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- Ne uporabljate je skozi obleko, ki prekriva kožo.
- Ne poskušajte ponovno uporabiti iste napolnjene injekcijske brizge.
- Ne dotikajte se in ne premikajte sprostitevni sponk, ker lahko poškodujete injekcijsko brizgo.

### Shranjevanje

Napolnjeno injekcijsko brizgo RoActemra in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom. Napolnjeno injekcijsko brizgo vedno shranjujte v hladilniku pri temperaturi 2 °C - 8 °C. Ko jo vzamete iz hladilnika, jo lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C. Napolnjeno injekcijsko brizgo morate vedno shranjevati v zunanji ovojnini. Zaščitena mora biti pred zmrzovanjem in svetlobo. Napolnjene injekcijske brizge zaščitite pred vlago.

### Deli napolnjene injekcijske brizge



Za dajanje injekcije boste potrebovali:

Vključeno v škatlo:

- napolnjena injekcijska brizga

Ni vključeno v škatlo:

- alkoholni zloženec
- sterilna vata ali gaza

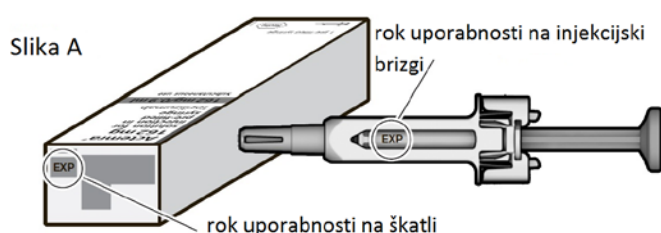
- zabojnik za ostre predmete, ki je odporen proti vbodom, za varno odstranjevanje pokrovčka za injekcijsko iglo in uporabljenih injekcijskih brizg

Prostor za pripravo vseh potrebnih stvari:

- Poiščite dobro osvetljeno, čisto in ravno površino, kot je miza.

### Korak 1. Vizualno preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo

- Vzemite škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika in jo odprite. Ne prijemajte sprostitvenih sponk na injekcijski brizgi, ker jo lahko poškodujete.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz škatle in jo vizualno preglejte, preglejte tudi zdravilo skozi okence. To je pomembno za zagotovitev varne uporabe injekcijske brizge in zdravila.
- Preverite rok uporabnosti na škatli in na napolnjeni injekcijski brizgi (glejte sliko A), da se prepričate, da rok uporabnosti ni pretečen. Ne uporabite injekcijske brizge, če je rok uporabnosti pretečen. To je pomembno za zagotovitev varne uporabe injekcijske brizge in zdravila.



Zavržite injekcijsko brizgo in je ne uporabite, če:

- je zdravilo motno,
- zdravilo vsebuje delce,
- je zdravilo drugačne barve od brezbarvne do rumenkaste,
- je kateri koli del napolnjene injekcijske brizge videti poškodovan.

### Korak 2. Pustite, da se napolnjena injekcijska brizga ogreje do sobne temperature

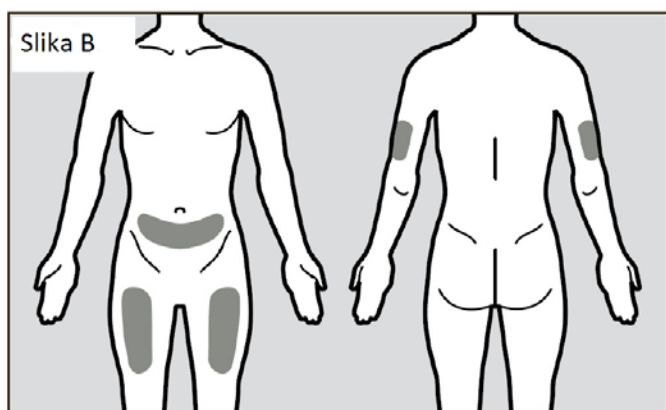
- Ne odstranjujte pokrovčka za injekcijsko iglo na napolnjeni injekcijski brizgi do koraka 5. Zgodnja odstranitev pokrovčka lahko povzroči izsušitev zdravila in s tem zaporo injekcijske igle.
- Napolnjeno injekcijsko brizgo položite na ravno in čisto površino. Pustite jo približno 25 do 30 minut, da se ogreje na sobno temperaturo (18 °C – 28 °C). Če ne pustite injekcijske brizge, da se ogreje do sobne temperature, lahko to povzroči neudobno injiciranje in morda bo težko pritisniti na bat.
- Napolnjene injekcijske brizge ne segrevajte kakor koli drugače.

### Korak 3. Umijte si roke

- Z milom in vodo si dobro umijte roke.


### Korak 4. Izberite in pripravite mesto vboda

- Priporočena mesta injiciranja so sredinska sprednja stran stegen in spodnji del trebuha pod popkom, razen petcentimetrskega območja neposredno okoli popka (glejte sliko B).
- Če daje injekcijo skrbnik, potem lahko uporabi tudi zunanji del zgornjega dela rok (glejte sliko B).

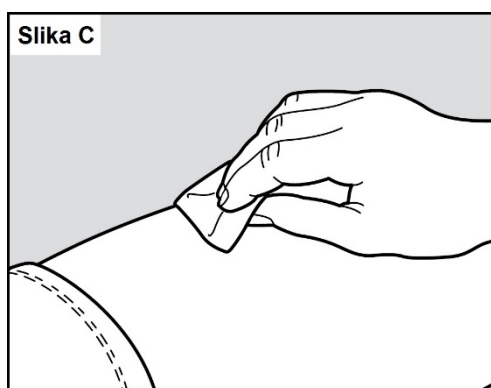


sprednji del

zadnji del

 = mesta za injiciranje

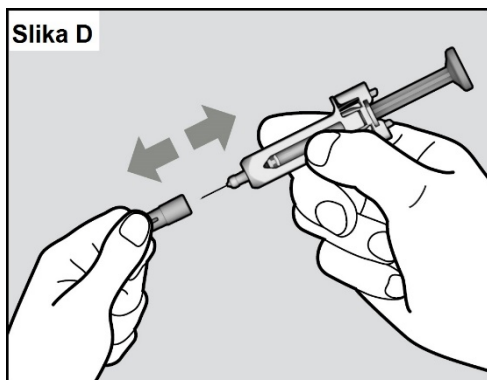
- Vsakič, ko si daste injekcijo, uporabite drugo mesto, vsaj tri centimetre oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.
- Ne injicirajte v mesta, kjer bi lahko prišlo do draženja s pasom. Ne injicirajte v bradavice, brazgotine, modrice ali področja, kjer je koža občutljiva, rdeča, trda ali poškodovana.
- Izbrano mesto injiciranja očistite z alkoholnim zloženecem (glejte sliko C), da zmanjšate tveganje za okužbe.



- Počakajte približno 10 sekund, da se koža osuši.
- Ne dotikajte se očiščenega mesta, preden si daste injekcijo. Na očiščeno mesto ne pihajte (glejte sliko C).

#### Korak 5. Odstranite pokrovček za injekcijsko iglo

- Ne držite injekcijske brizge za bat, ko odstranjujete pokrovček injekcijske igle.
- Z eno roko trdno primite varovalo injekcijske igle, z drugo povlecite pokrovček injekcijske igle (glejte sliko D). Če ne morete odstraniti pokrovčka injekcijske igle, prosite za pomoč skrbnika ali zdravstvenega delavca.



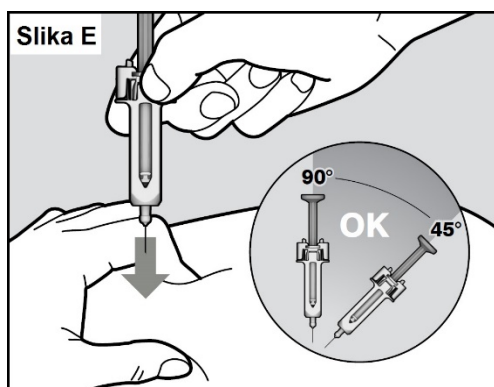
- Ne prijemajte injekcijske igle in se z njo ne dotikajte nobenih površin.
- Morda boste videli kapljico tekočine na koncu injekcijske igle. To je normalno.
- Odvrzite pokrovček injekcijske igle v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom.

OPOMBA: Potem ko pokrovček injekcijske igle odstranite, je treba napolnjeno injekcijsko brizgo uporabiti nemudoma.

- Če napolnjene injekcijske brizge ne uporabite v 5 minutah po odstranitvi pokrovčka, jo je treba zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo. Če bi napolnjeno injekcijsko brizgo brez pokrovčka pustili več kot 5 minut, bi lahko bilo injiciranje težje, saj se lahko zdravilo izsuši in zamaši injekcijsko iglo.
- Po odstranitvi pokrovčka injekcijske igle ne poskušajte namestiti znova.

### Korak 6. Dajte injekcijo

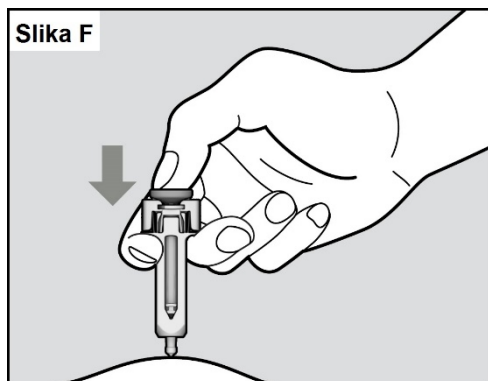
- Sproščeno držite napolnjeno injekcijsko brizgo.
- Da bi zagotovo pravilno vstavili iglo pod kožo, s prosto roko naredite kožno gubo na očiščenem mestu za injiciranje. Kožna guba je pomembna, da zagotovite injiciranje pod kožo (v maščobno tkivo), a ne globlje (v mišico). Injiciranje v mišico lahko povzroči neugodje.
- Ne držite ali pritiskajte bata, ko vstavljate injekcijsko iglo v kožo.
- Injekcijsko iglo popolnoma vstavite v kožno gubo pod kotom 45° do 90° hitro in odločno (glejte sliko E).



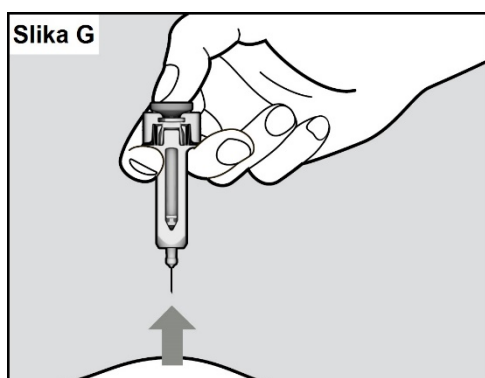
Pomembno je, da izberete pravilen kot, saj lahko le tako zagotovite prehod zdravila pod kožo (v maščobno tkivo), sicer je injekcija lahko boleča in morda zdravilo ne bi delovalo.

- Nato napolnjeno injekcijsko brizgo držite in spustite kožno gubo.

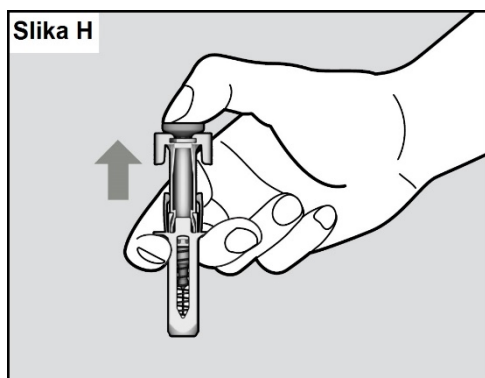
- Počasi injicirajte vso zdravilo z nežnim pritiskom na bat vse do konca (glejte sliko F). Bat morate pritisniti do konca, da boste zagotovo prejeli celoten odmerek zdravila in da bosta sprostitveni sponki popolnoma potisnjeni navzven. Če bat ni popolnoma potisnjen, se varovalo injekcijske igle ne bo podaljšalo, da bo iglo prekrilo, ko jo boste odstranili. Če se injekcijska igla ne prekrije, pazljivo nadaljujte in napolnjeno injekcijsko brizgo odvrzite v zabojnik za ostre predmete, da se izognete poškodbi z injekcijsko iglo.



- Ko je bat popolnoma potisnjen navzdol, ga potiskajte toliko časa, da se zdravilo injicira v celoti, preden boste injekcijsko iglo odstranili iz kože.
- Bat še naprej potiskajte, medtem ko odstranite iglo iz kože pod enakim kotom, kot ste jo vstavili (glejte sliko G).
- Če po tem, ko injekcijsko iglo vstavite, ne morete pritisniti bata, je treba napolnjeno injekcijsko iglo zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novo (začeti ponovno pri 2. koraku). Če imate še vedno težave, se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem.



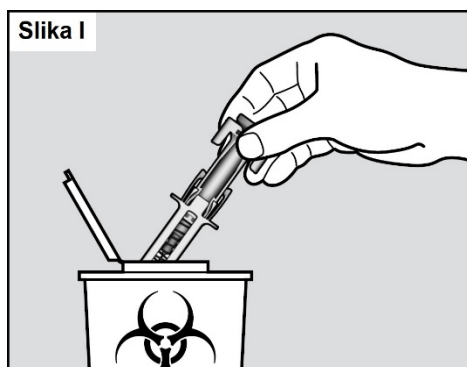
- Ko injekcijsko iglo popolnoma odstranite iz kože, lahko izpustite bat, kar omogoči, da varovalo igle zaščiti iglo (glejte sliko H).



- Če na injekcijskem mestu opazite kapljice krvi, lahko nanj pritisnete sterilno vato ali gazo in držite približno 10 sekund.
- Injekcijskega mesta ne drgnite ali masirajte.

### **Korak 7. Odvrzite napolnjeno injekcijsko brizgo**

- Ne poskušajte namestiti pokrovčka nazaj na injekcijsko brizgo.
- Uporabljene injekcijske brizge zavrzite v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom. Posvetujte se z zdravstvenim delavcem ali farmacevtom o tem, kje bi lahko dobili tak zabojnik oziroma kakšen zabojnik lahko uporabite za varno odstranitev uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg (glejte sliko I).



Pri svojem zdravstvenem delavcu preverite, kako pravilno zavreči uporabljene napolnjene injekcijske brizge. Morda obstaja lokalni ali državni zakon o odstranjevanju uporabljenih injekcijskih brizg.

Ne zavrzite napolnjenih injekcijskih brizg ali zabojnika za ostre predmete v hišne smeti in jih ne reciklirajte.

- Poln zabojnik odvrzite, kot vam je svetoval vaš zdravstveni delavec ali farmacevt.
- Vedno shranjujte zabojnik za ostre predmete nedosegljivo otrokom.

### **Nasvet bolniku glede preobčutljivostnih reakcij (znanih tudi kot anafilaksa, če so hude)**

Če se pri vas pojavijo simptomi (ki pa niso vsi mogoči), kot so kožni izpuščaj, srbež, mrzlica, otekanje obraza, ustnic, jezika ali vratu, bolečina v prsnem košu, sopenje, težko dihanje ali požiranje, občutek omotičnosti ali omedlevanja kadar koli po dani injekciji zdravila RoActemra (ko niste v bolnišnici), takoj poiščite zdravniško pomoč.

### **Nasvet bolniku glede resnih okužb (zgodnjega prepoznavanja in zdravljenja za zmanjšanje tveganja njihovega nastanka)**

Bodite pozorni na prve znake okužb, kot so:

- bolečina v telesu, zvišana telesna temperatura, mrzlica,
- kašelj, neugoden občutek v prsnem košu/stiskanje, pomanjkanje sape,
- rdečina, toplota, nenavadno otekanje kože ali sklepa,
- bolečina v trebuhu/občutljivost in/ali spremembe v delovanju prebavil.

Pokličite svojega zdravnika in poiščite zdravniško pomoč brez odlašanja, če mislite, da se je pojavila okužba.

**Če vas kar koli skrbi ali imate vprašanja o vaši napoljnjeni injekcijski brizgi, se posvetujte s svojim zdravstvenim delavcem ali farmacevtom.**



## Navodilo za uporabo

### RoActemra 162 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (ACTPen®) tocilizumab

#### **Preden boste prejeli to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila boste dobili **opozorilno kartico za bolnika**. Na njej so zapisane pomembne informacije o varnosti, ki jih morate poznati pred zdravljenjem z zdravilom RoActemra in med zdravljenjem z njim.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RoActemra
3. Kako uporabljati zdravilo RoActemra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila RoActemra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo RoActemra in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo RoActemra vsebuje učinkovino tocilizumab, ki je beljakovina, narejena iz specifičnih imunskih celic (monoklonsko protitelo), ki blokira delovanje posebne beljakovine (citokina), imenovane interlevkin-6. Ta beljakovina je vpletena v vnetna dogajanja v telesu in njeno blokiranje lahko zmanjša vnetje. Zdravilo RoActemra se uporablja za zdravljenje:

- **odraslih bolnikov z zmerno do hudo aktivnim revmatoidnim artritisom** (avtoimunska boleznijo), če predhodno zdravljenje ni bilo dovolj učinkovito.
- **odraslih bolnikov s hudim, aktivnim in napredujočim revmatoidnim artritisom**, ki predhodno še niso bili zdravljeni z metotreksatom.

Zdravilo RoActemra pomaga olajšati simptome, npr. bolečine in oteklost sklepov, in lahko tudi izboljša vašo sposobnost za vsakodnevna opravila. Zdravilo RoActemra upočasni nastanek okvar hrustanca in kosti v sklepih, ki jih povzroča bolezen, ter izboljša vašo sposobnost za opravljanje običajnih dnevnih aktivnosti.

Zdravilo RoActemra se po navadi uporablja v kombinaciji z drugim zdravilom za zdravljenje revmatoidnega artritisa, imenovanim metotreksat. Vendar je mogoče zdravilo RoActemra uporabljati tudi samostojno, če vaš zdravnik presodi, da metotreksat za vas ni primeren.

- **odraslih bolnikov z boleznijo arterij, imenovano gigantocelični arteriitis**. Gre za vnetje največjih arterij v telesu, zlasti tistih, ki s krvjo oskrbujejo glavo in vrat. Med simptomi se pojavljajo glavobol, utrujenost in bolečina v žvečnih mišicah. Zapleta bolezen sta lahko možganska kap in slepota.

Zdravilo RoActemra lahko zmanjša bolečino ter otekanje arterij v glavi, vratu in rokah.

Gigantocelični arteriitis se običajno zdravi z zdravili, imenovanimi kortikosteroidi. Običajno so ta zdravila učinkovita, vendar pa lahko dolgotrajna uporaba velikih odmerkov vodi do pojava neželenih učinkov. Prav tako lahko zmanjšanje odmerka kortikosteroida povzroči poslabšanje gigantoceličnega arteriitisa. Z dodajanjem zdravila RoActemra k zdravljenju boste lahko kortikosteroide prejemali krajši čas, kljub temu pa bo gigantocelični arteriitis ostal pod nadzorom.

- **otrok in mladostnikov, starih 12 let in več, ki imajo aktivni sistemski juvenilni idiopatski artritis (sJIA)**, vnetno bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov, kot tudi povišano telesno temperaturo in izpuščaj.

Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov sJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

- **otrok in mladostnikov, starih 12 let in več, ki imajo aktivni poliartrikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)**. To je vnetna bolezen, ki povzroči bolečino in otekanje enega ali več sklepov.

Zdravilo RoActemra se uporablja za izboljšanje simptomov pJIA in se lahko daje v kombinaciji z metotreksatom ali samostojno.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo RoActemra

### Zdravila RoActemra ne uporabljajte:

- če ste alergični ali je bolnik otrok, za katerega skrbite, alergičen na tocilizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate vi ali otrok (bolnik), za katerega skrbite, aktivno, hudo okužbo.

Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, obvestite zdravnika. Ne uporabite zdravila RoActemra.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila RoActemra se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Če se vam med injiciranjem ali po njem pojavi **alergijska reakcija**, npr. tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, huda omotica ali vrtoglavost, otekanje ustnic, jezika, obraza ali srbenje kože, koprivnica ali kožni izpuščaj, morate to **nemudoma povedati zdravniku**.
- Če so se vam po dajanju zdravila RoActemra pojavili kakršni koli simptomi alergijske reakcije, ne uporabite naslednjega odmerka, dokler niste o tem obvestili svojega zdravnika IN vam je ta svetoval, da si lahko daste naslednji odmerek zdravila.
- Če imate kakršno koli **okužbo**, kratkotrajno ali dolgotrajno, ali če se vam pogosto pojavljajo okužbe. Če se ne počutite dobro, morate to **nemudoma povedati zdravniku**. Zdravilo RoActemra lahko zmanjša sposobnost telesa za odziv na okužbe ter lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost za pojav nove okužbe.
- Če ste kdaj imeli **tuberkulozo**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik vas bo preiskal, da bi ugotovil, ali imate znake in simptome tuberkuloze, preden vas bo začel zdraviti z zdravilom RoActemra. Če se simptomi tuberkuloze (vztrajen kašelj, izguba telesne mase, ravnodušnost, blago zvišana telesna temperatura) ali katere koli druge okužbe pojavijo med zdravljenjem ali po njem, to nemudoma povejte svojemu zdravniku.

- Če ste kdaj imeli **razjede na črevesu** ali **divertikulitis**, morate to povedati zdravniku. Med simptomi so lahko bolečine v trebuhu, nepojasnjene spremembe v odvajanju blata, ki jih spremlja zvišana telesna temperatura.
- Če imate katero koli **jetrno bolezen**, morate to povedati zdravniku. Zdravnik lahko opravi preiskave krvi, da preveri jetrno delovanje, preden boste dobili zdravilo RoActemra.
- Če ste se **pred kratkim** cepili ali se nameravate cepiti, morate to povedati zdravniku. Vsi bolniki morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom RoActemra prejeti vsa cepljenja. Med zdravljenjem z zdravilom RoActemra se ne sme uporabljati nekaterih vrst cepiv.
- Če imate **raka**, morate to povedati svojemu zdravniku. Zdravnik bo presodil, ali lahko dobite zdravilo RoActemra.
- Če imate **srčno-žilne dejavnike tveganja**, npr. zvišan krvni tlak ali zvišano koncentracijo holesterola, morate to povedati svojemu zdravniku. Te dejavnike je treba med zdravljenjem z zdravilom RoActemra kontrolirati.
- Če imate zmerne do hude **težave z ledvičnim delovanjem**, vas bo zdravnik nadzoroval.
- Če imate **trdovratne glavobole**.

Preden boste dobili zdravilo RoActemra, bo zdravnik opravil preiskave krvi, da bo ugotovil, ali imate majhno število belih krvnih celic, majhno število trombocitov ali zvišane jetrne encime.

### Otroci in mladostniki

Zdravila RoActemra v napolnjenem injekcijskem peresniku (ACTPen®) ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Zdravila RoActemra ne smete dajati otrokom s sJIA, ki tehtajo manj kot 10 kg.

Če je otrok v preteklosti imel *sindrom aktivacije makrofagov* (aktivacijo in nekontrolirano razmnoževanje določene vrste krvnih celic), morate to povedati zdravniku. Zdravnik se bo odločil, ali bo otrok vseeno prejemal zdravilo RoActemra.

### Druga zdravila in zdravilo RoActemra

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo. Zdravilo RoActemra lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in morda bo treba njihove odmerke prilagoditi. **Zdravniku morate povedati**, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naslednjih učinkovin:

- metilprednizolon ali deksametazon, ki se uporabljata za zmanjševanje vnetja,
- atorvastatin ali simvastatin, ki se uporabljata za zniževanje koncentracije holesterola,
- zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. amlodipin), ki se uporabljajo za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka,
- teofilin, ki se uporablja za zdravljenje astme,
- varfarin ali fenpropukumon, ki se uporabljata za redčenje krvi,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov (konvulzij),
- ciklosporin, ki se uporablja za zaviranje imunskega sistema pri presaditvi organa,
- benzodiazepine (npr. temazepam), ki se uporabljajo za odpravljanje tesnobe.

Zdravila RoActemra zaradi nezadostnih kliničnih izkušenj ni priporočljivo uporabljati z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje revmatoidnega artritisa, sJIA, pJIA ali gigantoceličnega arteritisa.

## Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila RoActemra ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če ste noseči, če bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom.

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in do 3 mesece po njem.

Če boste prejeli zdravilo RoActemra, prenehajte dojiti in se posvetujte s svojim zdravnikom. Preden ponovno začnete dojiti, morajo od vašega zadnjega zdravljenja miniti vsaj 3 meseci. Ni znano, ali se zdravilo RoActemra izloča v materino mleko.

## Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

## 3. Kako uporabljati zdravilo RoActemra

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje s tem zdravilom vam bo predpisal in začel zdravstveni delavec z izkušnjami pri odkrivanju in zdravljenju revmatoidnega artritisa, aktivnega sistemskega juvenilnega idiopatskega artritisa, poliartrikularnega juvenilnega idiopatskega artritisa ali gigantoceličnega arteriitisa.

### Priporočeni odmerki

Za odrasle z revmatoidnim artritismom in gigantoceličnim arteriitisom je odmerek 162 mg (vsebina 1 napolnjenega injekcijskega peresnika), dan enkrat na teden.

### Mladostniki s sJIA (stari 12 let ali več)

**Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od bolnikove telesne mase.**

- Če bolnik tehta **manj kot 30 kg**: odmerek je 162 mg (vsebina enega napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na 2 tedna.
- Če bolnik tehta **30 kg ali več**: odmerek je 162 mg (vsebina enega napolnjenega injekcijskega peresnika) enkrat na teden.

Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let.

### Mladostniki s pJIA (stari 12 let ali več)

**Običajni odmerek zdravila RoActemra je odvisen od bolnikove telesne mase.**

- Če bolnik tehta **manj kot 30 kg**: odmerek je 162 mg (vsebina enega napolnjenega injekcijskega peresnika) **enkrat na 3 tedne**.
- Če bolnik tehta **30 kg ali več**: odmerek je 162 mg (vsebina enega napolnjenega injekcijskega peresnika) **enkrat na 2 tedna**.

Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok, mlajših od 12 let.

Zdravilo RoActemra se daje v obliki injekcije pod kožo (*subkutano*). Na začetku zdravljenja vam bo zdravnik ali medicinska sestra injicirala zdravilo RoActemra (ACTPen®). Vaš zdravnik se lahko nato odloči, da si boste zdravilo RoActemra injicirali sami. V tem primeru vas bodo poučili, kako si lahko injicirate zdravilo RoActemra sami. Starše in skrbnike bodo poučili, kako injicirati zdravilo RoActemra bolnikom, ki si ga ne morejo injicirati sami.

Če imate kakršna koli vprašanja o tem, kako si lahko sami daste injekcijo ali jo daste mladostniku (bolniku), za katerega skrbite, se pogovorite s svojim zdravnikom. Podrobna navodila za dajanje zdravila boste našli na koncu tega navodila.

### **Če ste uporabili večji odmerek zdravila RoActemra, kot bi smeli**

Ker je zdravilo RoActemra pripravljeno v enem napolnjenem injekcijskem peresniku, ni verjetno, da bi uporabili prevelik odmerek. A če vas skrbi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Če odrasel z revmatoidnim artritisom ali GCA oziroma mladostnik s sJIA izpusti ali pozabi odmerek**

Zelo pomembno je, da uporabite zdravilo RoActemra natančno tako, kot vam je predpisal zdravnik. Zabeležite si svoj naslednji odmerek.

- Če je od vašega izpuščenega tedenskega odmerka minilo manj kot 7 dni, ga vzemite na dan naslednjega načrtovanega odmerka.
- Če prejemate zdravilo RoActemra enkrat na dva tedna in je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, si injicirajte odmerek takoj, ko se spomnite, in naslednji odmerek vzemite po načrtu.
- Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot 7 dni ali niste gotovi, kdaj si morate spet injicirati zdravilo RoActemra, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom ne glede na to, ali jemljete zdravilo RoActemra enkrat na teden ali enkrat na dva tedna.

### **Če mladostnik s pJIA izpusti ali pozabi odmerek**

Zelo pomembno je, da se zdravilo RoActemra uporablja natančno tako, kot ga je predpisal zdravnik. Zabeležite naslednji odmerek.

- Če je od izpuščenega odmerka minilo manj kot 7 dni, odmerek injicirajte takoj, ko se spomnite, in naslednji odmerek vzemite po načrtu.
- Če je od izpuščenega odmerka minilo 7 dni ali več ali niste gotovi, kdaj morate spet injicirati zdravilo RoActemra, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste prenehali uporabljati zdravilo RoActemra**

Zdravila RoActemra ne smete nehati uporabljati, ne da bi se pred tem posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo RoActemra neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi še 3 mesece ali več po zadnjem odmerku zdravila RoActemra.

### **Možni resni neželeni učinki: o njih nemudoma obvestite zdravnika.**

*Ti so pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

**Alergijske reakcije** med injiciranjem ali po njem:

- težave z dihanjem, tiščanje v prsih ali rahla vrtoglavica,
- kožni izpuščaj, srbenje, koprivnica, otekanje ustnic, jezika ali obraza.

Če opazite kar koli od naštetega, **takoj** obvestite svojega zdravnika.

### **Znaki resnih okužb:**

- zvišana telesna temperatura in mrzlica,
- mehurji na ustih ali koži,
- bolečine v trebuhu.

**Znaki jetrne toksičnosti:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- utrujenost,
- bolečine v trebuhu,
- zlatenica (rumeno obarvanje kože in oči).

Če opazite kar koli od naštetega, **čim prej** obvestite svojega zdravnika.

**Zelo pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov.*

- okužbe zgornjih dihal s tipičnimi simptomi, kot so kašelj, zamašen nos, izcedek iz nosu, boleče žrelo in glavobol,
- zvišana raven maščob v krvi (holesterola),
- reakcije na mestu injiciranja.

**Pogosti neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov.*

- okužba pljuč (pljučnica),
- pasovec (herpes zoster),
- herpes (oralni herpes simpleks), mehurji,
- okužba kože (celulitis), včasih z zvišano telesno temperaturo in mrzlico,
- izpuščaj in srbenje, koprivnica,
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije,
- okužba oči (konjunktivitis),
- glavobol, omotica, visok krvni tlak,
- razjeda v ustih, bolečine v trebuhu,
- zadrževanje tekočine (edemi) v spodnjem delu nog, povečanje telesne mase,
- kašelj, oteženo dihanje,
- majhno število belih krvnih celic, ki ga pokažejo preiskave krvi (nevtropenija, levkopenija),
- nenormalni testi jetrnega delovanja (zvišanje transaminaz),
- zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, ki ga pokažejo preiskave krvi,
- nizke vrednosti fibrinogena v krvi (beljakovine, vključene v strjevanje krvi).

**Občasni neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov.*

- divertikulitis (zvišana telesna temperatura, slabost s siljenjem na bruhanje, driska, zaprtje, bolečine v trebuhu),
- rdeči, otekli predeli v ustih,
- zvišane maščobe v krvi (trigliceridi),
- razjeda v želodcu,
- ledvični kamni,
- zmanjšano delovanje žleze ščitnice.

**Redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov.*

- Stevens-Johnsonov sindrom (kožni izpuščaj, ki lahko vodi do hudih mehurjev in luščenja kože),
- smrtne alergijske reakcije (anafilaksija [smrtna]),
- vnetje jeter (hepatitis), zlatenica.

**Zelo redki neželeni učinki:**

*Ti se lahko pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov.*

- nizke vrednosti belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in trombocitov v krvi,
- odpoved jeter.

## **Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih s sJIA ali pJIA**

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih s sJIA ali pJIA so na splošno podobni tistim pri odraslih. Nekateri neželeni učinki so pogostejši pri otrocih in mladostnikih: vnetje nosu in grla, glavobol, občutek slabosti (navzea) in manjše število belih krvnih celic.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila RoActemra**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjenega injekcijskega peresnika in na škatli poleg oznak EXP in Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Ko napolnjeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C.

Napolnjene injekcijske peresnike shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Ne uporabite zdravila, če je raztopina motna ali vsebuje lebdeče delce, če je barva zdravila drugačna od brezbarvne do rahlo rumenkaste in če ste opazili, da je kateri koli del napolnjenega injekcijskega peresnika poškodovan.

Napolnjenega injekcijskega peresnika se ne sme stresati. Po odstranitvi pokrovčka je treba z injiciranjem pričeti v 3 minutah, da preprečimo, da bi se zdravilo izsušilo in zaprlo injekcijsko iglo. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 3 minutah po odstranitvi pokrovčka, ga je treba zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, in uporabiti novega.

Če se po pritisku gumba za aktivacijo vijolični indikator ne premakne, je treba napolnjeni injekcijski peresnik zavreči v zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom. Istega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** poskušajte uporabiti ponovno. Injiciranja ne ponavljajte z drugim napolnjenim injekcijskim peresnikom. Za pomoč pokličite zdravstvenega delavca.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo RoActemra**

- Učinkovina je tocilizumab.  
En napolnjeni injekcijski peresnik v 0,9 ml vsebuje 162 mg tocilizumaba.
- Druge sestavine zdravila so L-histidin, L-histidinijev monoklorid monohidrat, L-arginin/L-argininijev klorid, L-metionin, polisorbitat 80 in voda za injiciranje.

### **Izgled zdravila RoActemra in vsebina pakiranja**

Zdravilo RoActemra je v obliki raztopine za injiciranje. Raztopina je brezbarvna do rahlo rumenkasta.

Zdravilo RoActemra je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku, ki vsebuje 162 mg tocilizumaba v 0,9 ml raztopine za injiciranje.

Eno pakiranje vsebuje štiri napolnjene injekcijske peresnike, skupno pakiranje vsebuje 12 (3 pakiranja po 4) napoljenih injekcijskih peresnikov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Kaj morate vedeti za varno uporabo napoljenega injekcijskega peresnika (ACTPen) z zdravilom RoActemra

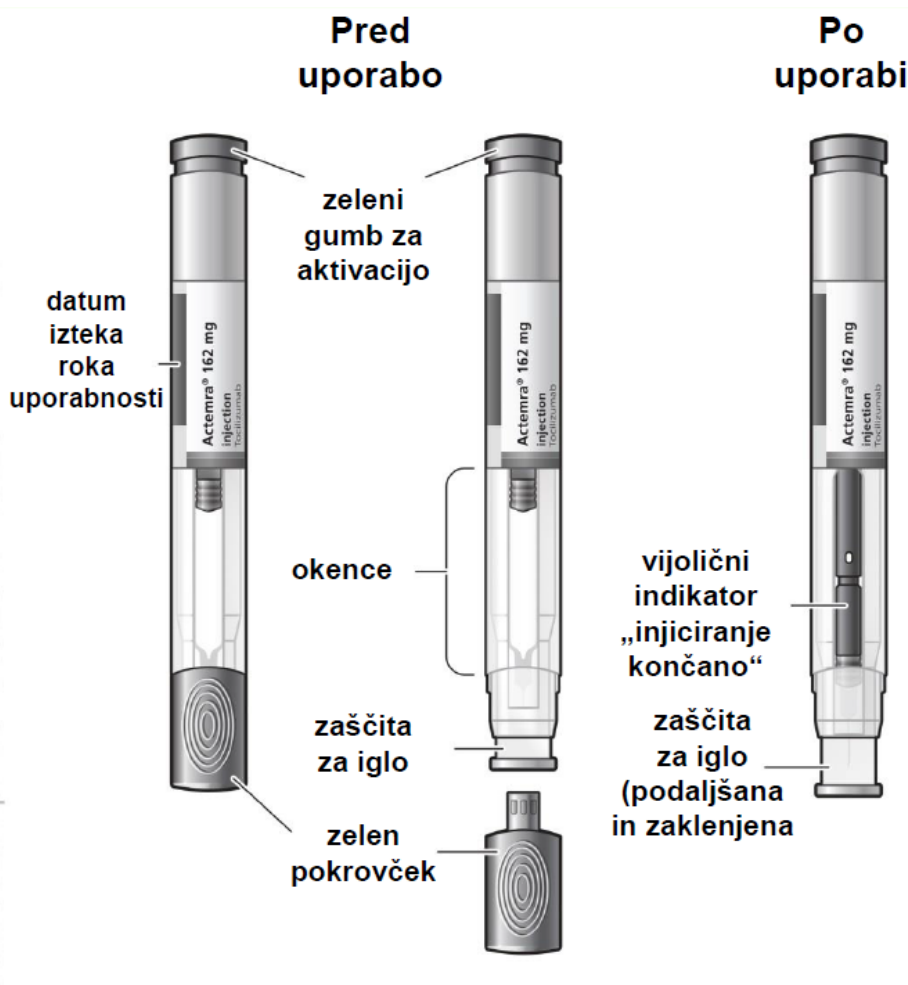
Preden začnete uporabljati zdravilo RoACTEMRA v napoljenem injekcijskem peresniku in vsakič, ko zanj dobite nov recept, preberite in upoštevajte Navodila za uporabo, ki so priložena napoljenemu injekcijskemu peresniku. Preden prvič uporabite napoljeni injekcijski peresnik zdravila RoACTEMRA, poskrbite, da vam zdravstveni delavec pokaže pravi način uporabe.

Pomembno: Neuporabljene napoljene injekcijske peresnike shranjujte v originalni ovojnini (škatlji) v hladilniku pri temperaturi od 2 °C in 8 °C. **Ne zamrzujte.**

Ko napoljeni injekcijski peresnik vzamete iz hladilnika, ga lahko hranite do 2 tedna pri temperaturi, enaki ali nižji od 30 °C. Napoljene injekcijske peresnike vedno shranjujte v zunanji ovojnini, da jih zaščitite pred svetlobo in vlago.

- **Ne odstranjujte pokrovčka napoljenega injekcijskega peresnika, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila RoACTEMRA.**
- **Napoljenega injekcijskega peresnika nikoli ne poskušajte razstaviti.**
- **Istega napoljenega injekcijskega peresnika ne uporabite ponovno.**
- **Napoljenega injekcijskega peresnika ne uporabljajte skozi oblačila.**
- **Napoljenega injekcijskega peresnika ne puščajte brez nadzora.**
- **Shranjujte nedosegljivo otrokom.**

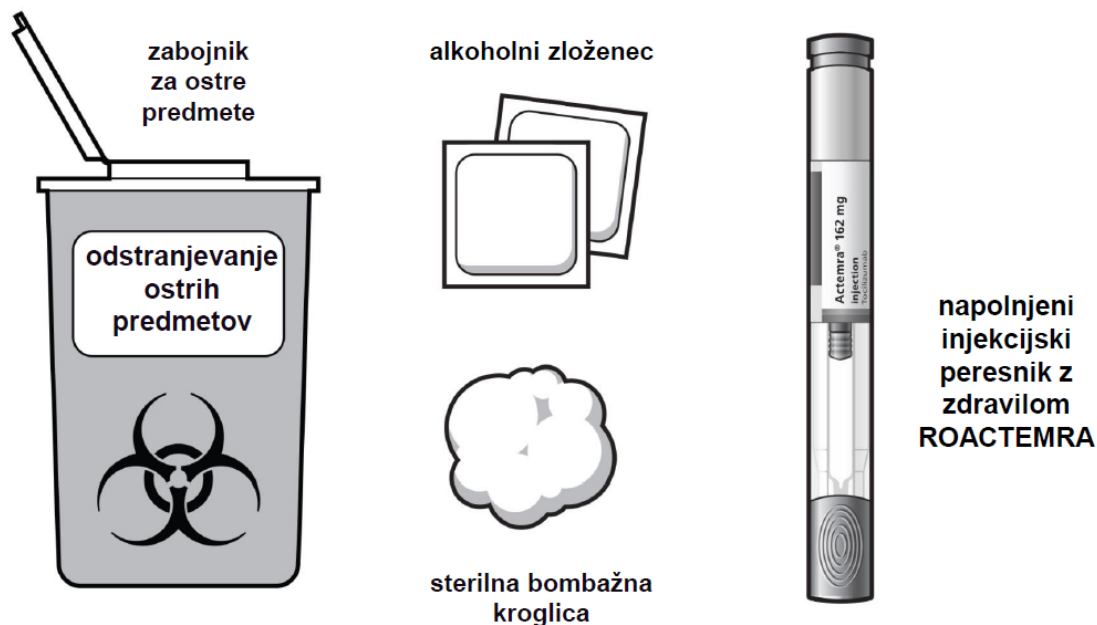
Deli napoljenega injekcijskega peresnika z zdravilom RoACTEMRA (glejte sliko A).



Slika A

**Pripomočki, potrebni za injiciranje zdravila RoACTEMRA z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte sliko B):**

- 1 napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom RoACTEMRA
- 1 alkoholni zloženeček
- 1 sterilna bombažna kroglica ali gaza
- zabojnik za ostre predmete, odporen proti vbodom, za varno odstranjevanje zamaška napolnjenega injekcijskega peresnika in uporabljenega napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte **Korak 4 “Odstranjevanje napolnjenega injekcijskega peresnika”**)



**Slika B**

**Korak 1. Priprava na injiciranje zdravila RoACTEMRA**

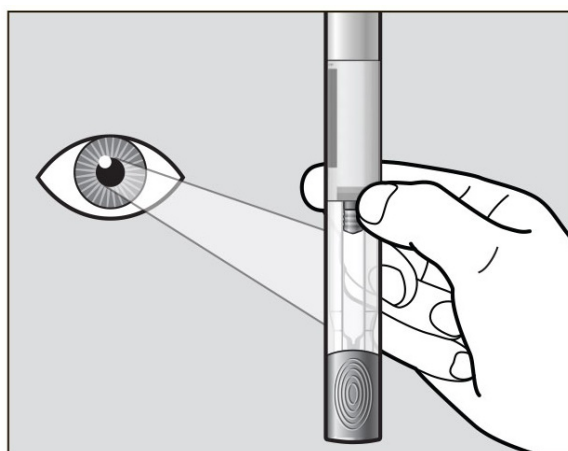
Poiščite udoben prostor s čisto, ravno delovno površino.

- Iz hladilnika vzemite škatlo z napolnjenim injekcijskim peresnikom.
- Če škatlo odpirate prvič, preverite, ali je pravilno zapečaten. **Ne** uporabite napolnjenega injekcijskega peresnika, če je videti, da je bila škatla že odprta.
- Preverite, da škatla napolnjenega injekcijskega peresnika ni poškodovana. **Ne** uporabljajte napolnjenega injekcijskega peresnika zdravila RoActemra, če je škatla poškodovana.
- **Preverite datum izteka roka uporabnosti na škatli napolnjenega injekcijskega peresnika (glejte sliko A).** Napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** uporabite, če je rok uporabnosti potekel, ker morda ni varen za uporabo.
- Odprite škatlo in vzemite iz nje en napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom RoACTEMRA za enkratno uporabo.
- Vse preostale napolnjene injekcijske peresnike v škatli vrnite v hladilnik.
- **Preverite datum izteka roka uporabnosti na napolnjenem injekcijskem peresniku z zdravilom RoACTEMRA (glejte sliko A).** Če je rok uporabnosti potekel, ga **ne** uporabljajte, ker morda ni varen za uporabo. Napolnjeni injekcijski peresnik, ki mu je potekel rok uporabnosti, varno odstranite v zabojnik za ostre predmete in si priskrbite novega.

- **Preverite napolnjeni injekcijski peresnik in se prepričajte, da ni poškodovan.**  
Napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabljajte, če je poškodovan ali če vam je po nesreči padel.
- Napolnjeni injekcijski peresnik postavite na čisto, ravno površino in ga pustite 45 minut, da se ogreje na sobno temperaturo. Če napolnjeni injekcijski peresnik ne doseže sobne temperature, lahko to povzroči, da injiciranje občutite kot neprijetno in le-to morda traja dlje.
  - Na noben način **ne** pospešujte postopka ogrevanja in ga ne dajajte v mikrovalovno pečico ali toplo vodo.
  - Napolnjenega injekcijskega peresnika med ogrevanjem **ne** izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.

**Dokler napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom RoACTEMRA ne doseže sobne temperature, ne odstranjujte zelenega pokrovčka.**

- Napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom RoACTEMRA držite tako, da je zelen pokrovček usmerjen navzdol (**glejte sliko C**).



**Slika C**

- Dobro si oglejte območje okenca. Preverite raztopino v napolnjenem injekcijskem peresniku zdravila RoACTEMRA (**glejte sliko C**). Biti mora bistra in brezbarvna do blede rumena. **Ne** injicirajte zdravila RoACTEMRA, če je raztopina motna, drugačne barve ali so v njej prisotne grudice ali delci, ker morda ni varna za uporabo. V tem primeru napolnjeni injekcijski peresnik varno odstranite v zabojnik za ostre predmete in si vzemite novega.
- Roke si dobro umijte z milom in vodo.

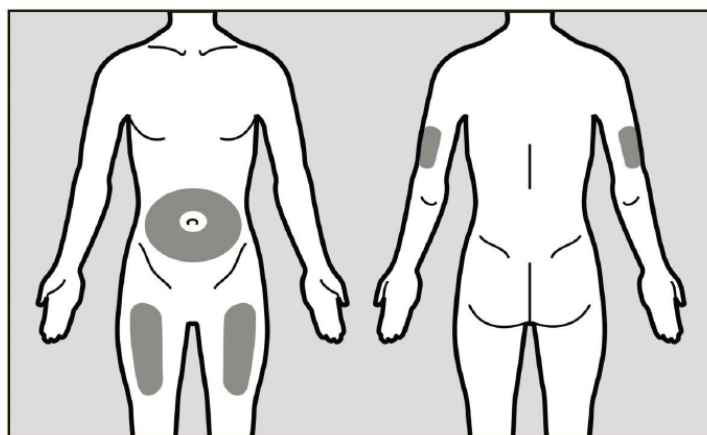
## **Korak 2. Izberite in pripravite mesto injiciranja**

### **Izberite mesto injiciranja**

- Priporočena mesta injiciranja so sprednji del stegna ali trebuha, razen območja okoli popka, ki meri približno 2 palca (5 cm) (**glejte sliko D**).
- Zunanji del nadlahti se za injiciranje lahko uporablja le, če vam injicijo daje negovalec. Območja nadlahti ne uporabljajte, če si zdravilo dajete sami (**glejte sliko D**).

### **Menjava mest injiciranja**

- Za vsako novo injiciranje izberite drugo mesto injiciranja, ki naj bo od zadnjega območja injiciranja oddaljeno najmanj 1 palec (2,5 cm).
- Ne injicirajte v znamenja, brazgotine, podpludbe ali mesta, kjer je koža občutljiva, pordela, trda ali poškodovana.



sprednji del

zadnji del

■ = mesta za injiciranje

Slika D

### Pripravite mesto injiciranja

- Mesto injiciranja obrišite z alkoholno blazinico s krožnimi gibi in pustite, da se posuši, da zmanjšate možnost okužbe. Pred injiciranjem se mesta injiciranja **ne** dotikajte.
- Očiščene površine **ne** sušite s fenom in nanjo **ne** pihajte.

### Korak 3. Injicirajte zdravilo RoACTEMRA

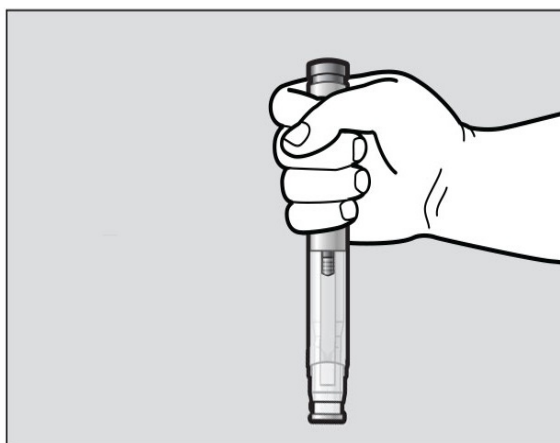
- Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila RoACTEMRA trdno držite z eno roko. Z drugo roko zasučite in potegnite zelen pokrovček (**glejte sliko E**). Zelen pokrovček vsebuje ohlapno kovinsko vzmet.
- Če zelenega pokrovčka ne morete odstraniti, se za pomoč obrnite na skrbnika ali zdravstvenega delavca.



Slika E

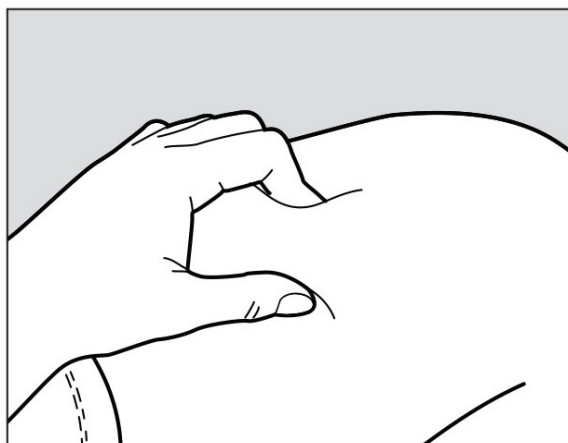
**Pomembno:** Ne dotikajte se zaščite za iglo, ki se nahaja na konici napolnjenega injekcijskega peresnika pod okencem (glejte sliko A), da se izognete naključni poškodbi z iglo.

- Zelen pokrovček odstranite v zabojnik za ostre predmete.
- Ko odstranite zelen pokrovček, je napolnjeni injekcijski peresnik pripravljen za uporabo. Če napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite v 3 minutah po odstranitvi pokrovčka, ga je treba odstraniti v zabojnik za ostre predmete in uporabiti novega.
- Zelenega pokrovčka po odstranitvi nikoli ne nameščajte ponovno.
- Z eno roko držite zgornji del napolnjenega injekcijskega peresnika, tako da vidite območje okenca (**glejte sliko F**).



**Slika F**

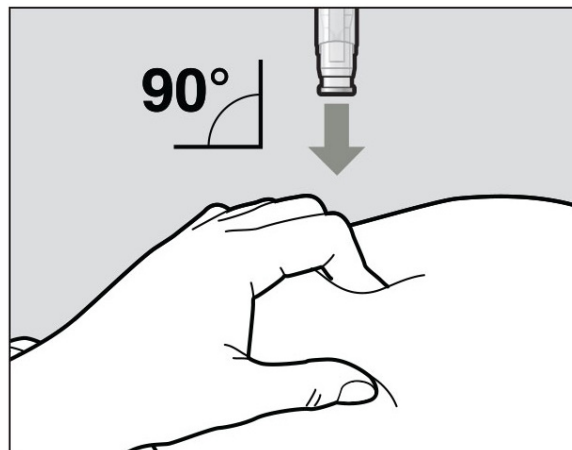
- Na mestu, ki ste ga očistili, s pomočjo druge roke naredite kožno gubo, da pripravite čvrsto mesto injiciranja (**glejte sliko G**). Za pravilno aktivacijo napolnjenega injekcijskega peresnika je potrebno čvrsto mesto injiciranja.
- Kožno gubo je pomembno pripraviti, da zagotovite injiciranje zdravila pod kožo (v maščobno tkivo), ne pa globlje (v mišico). Injiciranje v mišico lahko povzroči, da je le-to neprijetno.



**Slika G**

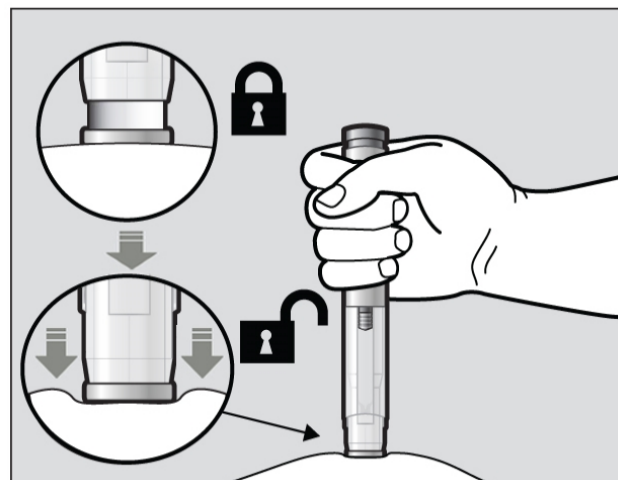
- Zelenega gumba za aktivacijo v tem trenutku še **ne** pritisnite.
- Zaščito za iglo napolnjenega injekcijskega peresnika nastavite proti kožni gubi pod kotom 90 ° (**glejte sliko H**).

- Pomembno je, da uporabite pravilen kot, da zagotovite injiciranje zdravila pod kožo (v maščobno tkivo), sicer je injiciranje lahko boleče in zdravilo morda ne bo delovalo.



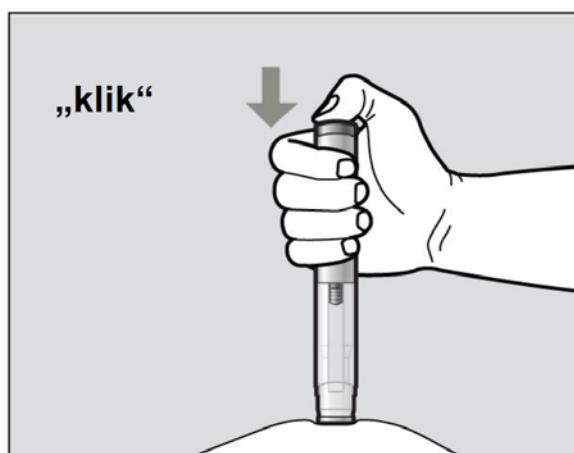
Slika H

- Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika morate najprej odkleniti zelen gumb za aktivacijo.
- Za odklepanje gumba napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnete na kožno gubo, dokler zaščita za iglo ni popolnoma potisnjena na kožno gubo (**glejte sliko I**).



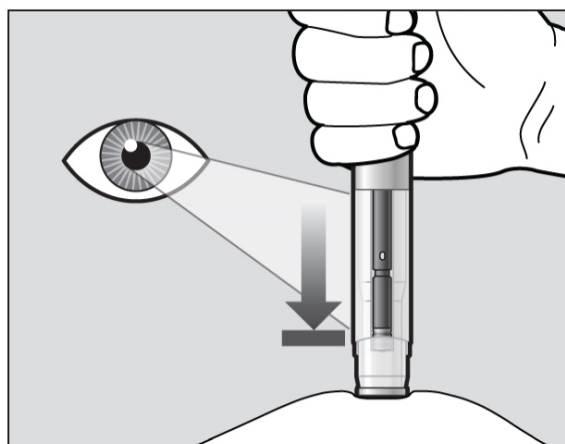
Slika I

- Zaščito za iglo še naprej potiskajte na kožno gubo.
- Če zaščite za iglo popolnoma ne potisnete na kožo, se zeleni gumb za aktivacijo ne bo sprožil.
- Še naprej držite kožno gubo, medtem ko držite napolnjeni injekcijski peresnik na mestu.
- Za začetek injiciranja pritisnite zeleni gumb za aktivacijo. Zvok "klik" označuje začetek injiciranja. Še naprej pritiskajte zeleni gumb za aktivacijo in držite napolnjeni injekcijski peresnik trdno pritisnjen na kožo (**glejte sliko J**). Če ne morete začeti z injiciranjem, za pomoč prosite skrbnika ali se obrnite na zdravstvenega delavca.



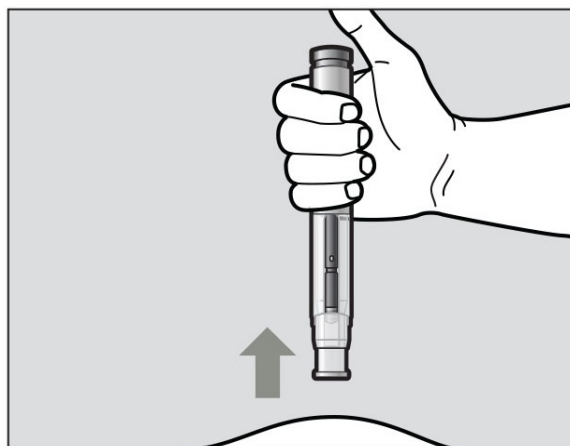
Slika J

- Med injiciranjem se bo vijolični indikator premaknil vzdolž območja okenca (**glejte sliko K**).
- Spremljajte vijolični indikator, dokler se ne ustavi, da se prepričate, da ste injicirali celoten odmerek zdravila.



Slika K

- Injiciranje lahko traja do **10 sekund**.
- Med injiciranjem lahko slišite drugi klik, vendar morate napolnjeni injekcijski peresnik še naprej trdno držati na koži, dokler se vijolični indikator ne ustavi.
- Ko se vijolični indikator ustavi, spustite zeleni gumb. Napolnjeni injekcijski peresnik dvignite z mesta injiciranja pod kotom 90 °, da odstranite iglo iz kože. Zaščita za iglo se bo nato pomaknila in zaprla iglo (**glejte sliko L**).



Slika L



- Preverite okence in se prepričajte, da je napolnjeno z vijoličnim indikatorjem (**glejte sliko L**).
- Če vijolični indikator ne izpolni okenca:
  - Zaščita za iglo se morda ni zaklenila. **Ne** dotikajte se zaščite za iglo napolnjenega injekcijskega peresnika, ker se lahko z iglo zbodete. Če igla ni pokrita, napolnjeni injekcijski peresnik previdno odložite v zabojnik za ostre predmete, da se izognete morebitni poškodbi z iglo.
  - Morda niste prejeli celotnega odmerka zdravila RoACTEMRA. Istega napolnjenega injekcijskega peresnika **ne** poskušajte uporabiti ponovno. Injiciranja ne ponovite z drugim napolnjenim injekcijskim peresnikom. Za pomoč pokličite zdravstvenega delavca.

### Po injiciranju

- Na mestu injiciranja se lahko pojavi manjša krvavitev. Nanj lahko položite bombažno kroglico ali gazo.
- Mesta injiciranja **ne** drgnite.
- Če je potrebno, lahko mesto injiciranja prekrijete z majhnim povojem.

### Korak 4. Odstranite napolnjeni injekcijski peresnik

- Istega napolnjenega injekcijskega peresnika z zdravilom RoACTEMRA ne smete uporabiti ponovno.
- Uporabljen napolnjeni injekcijski peresnik odložite v zabojnik za ostre predmete (glejte “**Kako naj odstranim uporabljene napolnjene injekcijske peresnike?**”)
- Pokrovčka na napolnjeni injekcijski peresnik **ne** nameščajte ponovno.
- **Če injiciranje opravlja druga oseba, mora biti tudi ta oseba previdna pri odlaganju in odstranjevanju napolnjenega injekcijskega peresnika, da prepreči nenamerno poškodbo z iglo in prenos okužbe.**

### Kako naj odstranim uporabljene napolnjene injekcijske peresnike?

- Napolnjeni injekcijski peresnik zdravila RoACTEMRA in zelen pokrovček takoj po uporabi odložite v zabojnik za ostre predmete (**glejte sliko M**).
- **Napolnjenega injekcijskega peresnika in zelenega pokrovčka ne smete odvreči (odložiti) med gospodinjske odpadke; prav tako ju ni mogoče reciklirati.**



Slika M

- Napolnjen zabojnik odstranite po navodilih zdravstvenega delavca ali farmacevta.
- Zabojnik, odporen proti vbodom, vedno shranjujte nedosegljivo otrokom.

**Napolnjeni injekcijski peresnik z zdravilom RoACTEMRA in zabojnik za odstranjevanje shranjujte nedosegljivo otrokom.**

**Zabeležite si injiciranje**

- Zapišite datum, čas in določen del telesa, kamor ste si injicirali zdravilo. Morda vam bo v pomoč tudi pisanje vprašanj ali pomislekov glede injiciranja, s katerimi se lahko obrnete na zdravstvenega delavca.

**Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke glede napoljenega injekcijskega peresnika z zdravilom RoACTEMRA, se obrnite na zdravstvenega delavca, ki pozna zdravilo RoACTEMRA.**