

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione.

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di concentrato contiene 20 mg di tocilizumab*.

Ciascun flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml).

Ciascun flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml).

Ciascun flaconcino contiene 400 mg di tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml).

*anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore dell'interleuchina-6 (IL-6) umana, prodotto in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino da 80 mg contiene 0,10 mmol (2,21 mg) di sodio

Ogni flaconcino da 200 mg contiene 0,20 mmol 4,43 mg) di sodio

Ogni flaconcino da 400 mg contiene 0,39 mmol (8,85 mg) di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4.INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per:

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX
- il trattamento dell'AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti RoActemra può essere dato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

RoActemra è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. RoActemra può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

RoActemra in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di

età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, dell'AIGs o dell'AIGp. A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Pazienti affetti da AR

Posologia

La posologia raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo, una volta ogni quattro settimane.

Per i soggetti di peso corporeo superiore a 100 kg, non sono raccomandate dosi superiori a 800 mg per ogni infusione (vedere paragrafo 5.2).

Dosi superiori a 1,2 g non sono state valutate negli studi clinici (vedere paragrafo 5.1).

Aggiustamenti della dose dovuti ad anomalie di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte sopra il limite di norma (Upper Limit of Normal, ULN)	Modificare la dose di MTX se appropriato Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la dose di RoActemra a 4 mg/kg o interrompere RoActemra fino a che l'alaninaamminotransferasi (ALT) o l'aspartatoamminotransferasi (AST) non si siano normalizzate Riprendere con 4 mg/kg o 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato
Da > 3 a 5 volte ULN (confermato da un test ripetuto, vedere paragrafo 4.4).	Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN) Per incrementi persistenti > 3 volte ULN, sospendere RoActemra
> 5 volte ULN	Sospendere RoActemra

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Nei pazienti non precedentemente trattati con RoActemra, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/l$.

Valori di laboratorio (cellule x $10^9/l$)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di RoActemra Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/l$ riprendere RoActemra alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato
ANC < 0,5	Sospendere RoActemra

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule x $10^3/\mu l$)	Azione
Da 50 a 100	Interrompere la somministrazione di RoActemra Quando la conta piastrinica risale a $> 100 \times 10^3/\mu l$ riprendere RoActemra alla dose di 4 mg/kg e aumentarla a 8 mg/kg secondo quanto clinicamente appropriato
< 50	Sospendere RoActemra

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Pazienti affetti da AIGs:

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 8 mg/kg una volta ogni 2 settimane in pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 12 mg/kg una volta ogni 2 settimane in pazienti di peso inferiore a 30 kg. La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente ad ogni somministrazione. La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione consistente del peso corporeo del paziente valutata nel tempo.

La sicurezza e l'efficacia di RoActemra nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state stabilite.

Non vi sono dati disponibili.

Nei pazienti affetti da AIGs si raccomanda di interrompere la somministrazione di tocilizumab in seguito al riscontro delle anomalie nei parametri di laboratorio presenti nelle tabelle sottostanti. Se appropriato, la dose della terapia concomitante con MTX e/o con altre terapie deve essere modificata o interrotta e tocilizumab deve essere interrotto finché la situazione clinica non è stata rivalutata. Poiché nella AIGs vi sono molte co-morbidity che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere tocilizumab per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio (cellule x 10 ⁹ /l)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di RoActemra Quando la ANC aumenta sopra 1 x 10 ⁹ /l riprendere RoActemra
ANC < 0,5	Sospendere RoActemra La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX se appropriato Per aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere RoActemra fino a che l'alaninaamminotransferasi (ALT) o l'aspartatoamminotransferasi (AST) non si siano normalizzate
Da > 3 a 5 volte ULN	Modificare la dose di MTX se appropriato Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN)
> 5 volte ULN	Sospendere RoActemra La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule x 10 ³ /μl)	Azione
Da 50 a 100	Modificare la dose di MTX se appropriato Interrompere la somministrazione di RoActemra Quando la conta piastrinica risale a > 100 x 10 ³ /μl riprendere RoActemra
< 50	Sospendere RoActemra La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGs per anomalie di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della dose di tocilizumab dovuta ad anomalie nei parametri di laboratorio non è stata studiata in pazienti affetti da AIGs.

I dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico è stato osservato entro le 6 settimane dall'inizio del trattamento con RoActemra. Il proseguimento della terapia deve essere considerato con attenzione nei pazienti che non hanno mostrato alcun miglioramento in questo arco di tempo.

Pazienti affetti da AIGp

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane in pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 10 mg/kg una volta ogni 4 settimane in pazienti di peso inferiore a 30 kg. La dose deve essere calcolata in base al peso corporeo del paziente ad ogni somministrazione. La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione consistente del peso corporeo del paziente valutata nel tempo.

La sicurezza e l'efficacia di RoActemra nei bambini al di sotto dei 2 anni di età non sono state stabilite.

Non vi sono dati disponibili.

Nei pazienti affetti da AIGp si raccomanda di interrompere la somministrazione di tocilizumab in seguito al riscontro delle anomalie nei parametri di laboratorio presenti nelle tabelle sottostanti. Se appropriato, la dose della terapia concomitante con MTX e/o con altre terapie deve essere modificata o interrotta e tocilizumab deve essere interrotto finché la situazione clinica non è stata rivalutata. Poiché nella AIGp vi sono molte co-morbidità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere tocilizumab per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

• Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Modificare la dose di MTX se appropriato Per aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere RoActemra fino a che ALT/AST non si siano normalizzate.
Da > 3 a 5 volte ULN	Modificare la dose di MTX se appropriato Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da > 1 a 3 volte ULN)
> 5 volte ULN	Sospendere RoActemra La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

• Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valori di laboratorio (cellule x 10 ⁹ /l)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose
ANC da 0,5 a 1	Interrompere la somministrazione di RoActemra Quando la ANC aumenta sopra 1 x 10 ⁹ /l riprendere RoActemra
ANC < 0,5	Sospendere RoActemra La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.

• **Bassa conta piastrinica**

Valori di laboratorio (cellule x 10 ³ /μl)	Azione
Da 50 a 100	<p>Modificare la dose di MTX se appropriato</p> <p>Interrompere la somministrazione di RoActemra</p> <p>Quando la conta piastrinica risale a > 100 x 10³/μl riprendere RoActemra</p>
< 50	<p>Sospendere RoActemra</p> <p>La decisione di interrompere RoActemra nell'AIGs per un'anomalia di laboratorio si deve basare sulla valutazione medica del singolo paziente.</p>

La riduzione della dose di tocilizumab dovuta ad anomalie nei parametri di laboratorio non è stata studiata in pazienti affetti da AIGp.

I dati disponibili suggeriscono che un miglioramento clinico è stato osservato entro le 12 settimane dall'inizio del trattamento con RoActemra. Il proseguimento della terapia deve essere considerato con attenzione nei pazienti che non hanno mostrato alcun miglioramento in questo arco di tempo.

Pazienti anziani

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti dai 65 anni di età in poi.

Compromissione renale

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve. RoActemra non è stato studiato in pazienti con compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2). La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata in questi pazienti.

Compromissione epatica

RoActemra non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non si possono quindi fare raccomandazioni sul dosaggio.

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, RoActemra per il trattamento di pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp deve essere somministrato come infusione endovenosa di un'ora.

Pazienti affetti da AR e pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso ≥ 30 kg

RoActemra deve essere diluito fino ad un volume finale di 100 ml con una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), iniettabile, sterile, non pirogenica, mediante tecnica asettica.

Per informazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso < 30 kg

RoActemra deve essere diluito fino ad un volume finale di 50 ml con una soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), mediante tecnica asettica.

Per informazioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Infezioni

In pazienti in terapia con agenti immunosoppressivi incluso RoActemra sono state riportate infezioni gravi e a volte fatali (vedere paragrafo 4.8, Effetti indesiderati). Il trattamento con RoActemra non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di RoActemra deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un'infezione grave, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di RoActemra nei pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e patologia polmonare interstiziale) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni.

Si raccomanda di attuare un monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con trattamenti biologici per l'AR, l'AIGs o AIGp da moderata a grave, poiché segni e sintomi di un'inflammatione acuta potrebbero risultare mitigati e potrebbe essere soppressa la reazione di fase acuta. Gli effetti di tocilizumab sulla proteina C reattiva (PCR), sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione. I pazienti (inclusi bambini più giovani con l'AIGs o l'AIGp che possono essere meno in grado di comunicare i loro sintomi) e i genitori/tutori legali di pazienti affetti da AIGs o AIGp, devono essere invitati a contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi che indichino un'infezione, in modo da consentire una rapida valutazione e l'istituzione di un trattamento adeguato.

Tubercolosi

Come raccomandato per altre terapie biologiche, prima di iniziare la terapia con RoActemra i pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard prima di assumere RoActemra. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di risultati falsi negativi dei test cutaneo della tubercolina ed ematico dell'interferone-gamma per l'infezione tubercolare, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi al medico se segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, si verificano durante o dopo la terapia con RoActemra.

Riattivazione virale

Riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con medicinali biologici per l'AR. Negli studi clinici con tocilizumab, i pazienti risultati positivi allo screening per l'epatite sono stati esclusi.

Complicanze della diverticolite

Eventi di perforazione diverticolare come complicanza di una diverticolite sono stati riportati non comunemente con RoActemra in pazienti affetti da AR (vedere paragrafo 4.8). RoActemra deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentino sintomi potenzialmente indicativi di una diverticolite complicata, quali dolore addominale, emorragia e/o alterazione inspiegata degli abituali movimenti intestinali associata a febbre, devono essere valutati tempestivamente per poter identificare precocemente una diverticolite che potrebbe essere associata a perforazione gastrointestinale.

Reazioni di ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state riportate in associazione all'infusione di RoActemra (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante precedenti infusioni, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Si deve disporre di un trattamento adeguato per l'uso immediato in caso di reazione anafilattica durante il trattamento con RoActemra. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra grave reazione di ipersensibilità/grave reazione correlata all'infusione, la somministrazione di RoActemra deve essere interrotta immediatamente e RoActemra deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

Il trattamento con RoActemra, soprattutto se somministrato in concomitanza con MTX, può associarsi ad incrementi delle transaminasi epatiche; occorre quindi una certa cautela nel considerare il trattamento di pazienti con epatopatia attiva o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi clinici sono stati osservati comunemente aumenti transitori o intermittenti, di entità da lieve a moderata, delle transaminasi epatiche durante il trattamento con RoActemra, non associati a progressione verso danno epatico (vedere paragrafo 4.8). Un aumento della frequenza di tali aumenti è stato rilevato quando RoActemra è stato somministrato in associazione con medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX). Quando clinicamente indicato, devono essere considerate ulteriori analisi della funzione epatica, inclusa la determinazione della bilirubina.

Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con RoActemra in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale > 5 volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

Nei pazienti affetti da AR i livelli di ALT e AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Per le modifiche raccomandate in base alle transaminasi, vedere il paragrafo 4.2. Per incrementi di ALT o AST > 3-5 volte ULN, confermati da un test ripetuto, il trattamento con RoActemra deve essere interrotto.

Nei pazienti affetti da AIGs e AIGp i livelli di ALT e AST devono essere monitorati al momento della seconda infusione e successivamente, secondo gli standard di buona pratica clinica, vedere paragrafo 4.2.

Anormalità ematologiche

In seguito al trattamento con tocilizumab 8 mg/kg associato a MTX, si sono verificate riduzioni della conta di neutrofili e piastrine (vedere paragrafo 4.8). Ci può essere un rischio maggiore di neutropenia nei pazienti precedentemente trattati con un antagonista del TNF.

Nei pazienti non precedentemente trattati con RoActemra, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/l$. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento con RoActemra in pazienti che presentano una bassa conta di piastrine (cioè conta piastrinica inferiore a $100 \times 10^3/\mu l$). Nei pazienti che sviluppano una ANC < $0,5 \times 10^9/l$ o una conta piastrinica < $50 \times 10^3/\mu l$, il proseguimento del trattamento non è raccomandato.

Una neutropenia grave può essere associata ad un aumento del rischio di infezioni gravi, sebbene ad oggi non vi sia stata una chiara associazione tra la riduzione dei livelli dei neutrofili e l'insorgenza di infezioni gravi negli studi clinici con RoActemra.

Nei pazienti affetti da AR i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo gli standard di pratica clinica. Per le modifiche del dosaggio raccomandate in base alla ANC e alla conta piastrinica, vedere il paragrafo 4.2.

Nei pazienti affetti da AIGs e AIGp i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati al momento della seconda infusione e successivamente, secondo gli standard di buona pratica clinica, vedere paragrafo 4.2.

Parametri lipidici

Sono stati osservati aumenti nei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi nei pazienti trattati con tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti non c'è stato un incremento dell'indice aterogenico, e l'incremento del colesterolo totale ha risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Nei pazienti affetti da AR, AIGs e AIGp i parametri lipidici devono essere valutati a 4-8 settimane dall'inizio della terapia con RoActemra. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disordini neurologici

I medici devono prestare attenzione alla presenza di sintomi che potenzialmente indichino l'insorgenza di disturbi da demielinizzazione centrale. Non è al momento nota la potenzialità di demielinizzazione centrale associata a RoActemra.

Neoplasie

Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con RoActemra poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica. In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti adulti con artrite reumatoide trattati con RoActemra e MTX sono stati in grado di produrre una risposta efficace sia al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente che al vaccino tossoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, in particolare nei soggetti affetti da AIGs e AIGp, prima di iniziare la terapia con RoActemra, si raccomanda di attuare il programma di vaccinazioni previsto dalle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio della terapia con RoActemra deve essere conforme alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni in merito agli agenti immunosoppressori.

Rischio cardiovascolare

I pazienti affetti da AR presentano un rischio aumentato di disordini cardiovascolari e nel loro trattamento standard deve rientrare la gestione dei fattori di rischio (quali ipertensione, iperlipidemia).

Associazione con antagonisti del TNF

Non c'è esperienza sull'uso di RoActemra unitamente agli antagonisti del TNF o ad altri trattamenti biologici per i pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp. L'uso di RoActemra non è raccomandato in associazione ad altri agenti biologici.

Sodio

Questo medicinale contiene 1,17 mmol (o 26,55 mg) di sodio per dose massima di 1200 mg. Da tenere in considerazione in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio. Dosi al di sotto di 1025 mg di questo medicinale contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio, cioè sono praticamente "senza sodio".

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (*macrophage activation syndrome*, MAS) è un disturbo grave potenzialmente letale che i pazienti affetti da AIGs potrebbero sviluppare. Negli studi clinici, tocilizumab non è stato studiato nei pazienti che presentavano un episodio di MAS attiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di una singola dose di 10 mg/kg di tocilizumab con 10-25 mg di MTX una volta a settimana non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a MTX.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di MTX, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sulla clearance di tocilizumab.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 è soppressa dalle citochine, come la IL-6, che stimolano l'infiammazione cronica. Pertanto, l'espressione di CYP450 può essere invertita quando si introduce una potente terapia di inibizione citochinica, come tocilizumab.

Gli studi condotti *in vitro* con epatociti umani in coltura hanno dimostrato che IL-6 causa una riduzione dell'espressione degli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumab normalizza l'espressione di questi enzimi.

In uno studio in pazienti con AR, i livelli di simvastatina (CYP3A4) si sono ridotti del 57% una settimana dopo la somministrazione di una dose singola di tocilizumab, a livelli simili, o lievemente superiori, a quelli osservati nei volontari sani.

Quando si inizia o si interrompe la terapia con tocilizumab, i pazienti in trattamento con medicinali il cui dosaggio deve essere aggiustato su base individuale e che sono metabolizzati mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (quali atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, fenitoina, ciclosporina o benzodiazepine) devono essere monitorati, poiché potrebbe essere necessario un incremento della dose per mantenere l'effetto terapeutico. In considerazione della sua lunga emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione, l'effetto di tocilizumab sull'attività dell'enzima CYP450 può persistere per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tocilizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto su animali ha evidenziato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embrio-fetale a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

RoActemra non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno. L'escrezione di tocilizumab nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con RoActemra deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con RoActemra per la donna.

Fertilità

I dati non clinici disponibili non suggeriscono effetti sulla fertilità durante il trattamento con tocilizumab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

RoActemra ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8, capogiri).

4.8 Effetti indesiderati

Pazienti affetti da AR

Riassunto del profilo di sicurezza

Le ADR più comunemente riportate (verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con DMARD) sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

Le più gravi reazioni avverse sono state infezioni gravi, complicanze della diverticolite e reazioni di ipersensibilità.

Pazienti affetti da AR

La sicurezza di tocilizumab è stata studiata in 4 studi clinici controllati con placebo (studi II, III, IV e V), 1 studio controllato con MTX (studio I) e nella loro fase di estensione (vedere paragrafo 5.1).

Il periodo di doppio-cieco controllato è stato di 6 mesi in 4 studi (studi I, III, IV e V) ed è durato 2 anni in uno studio (studio II). Negli studi controllati in doppio-cieco, 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 4 mg/kg in associazione con MTX, 1.870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in associazione con MTX o altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab in monoterapia alla dose di 8 mg/kg.

La popolazione esposta a lungo termine include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab durante gli studi, o nel periodo di doppio-cieco controllato o nella fase di estensione in aperto. Dei 4.009 pazienti in questa popolazione, 3.577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3.296 per almeno un anno, 2.806 per almeno 2 anni e 1.222 per tre anni.

Le ADR elencate nella Tabella 1 sono presentate per classe sistemico-organica e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($> 1/10000$, $< 1/1000$) e molto rare ($< 1/10000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Sintesi delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AR trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX o altri DMARD nel periodo di doppio cieco controllato

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazioni orali, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito, orticaria	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi epatiche, aumento del peso corporeo, aumento della bilirubina totale*	
Patologie vascolari		Iperensione	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità	
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea	
Patologie renali			Litiasi renale
Patologie endocrine			Ipotiroidismo

*Include aumenti raccolti nelle analisi di laboratorio abituali (vedere testo riportato sotto)

Infezioni

Negli studi controllati a 6 mesi, la frequenza di infezioni di tutti i tipi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con un DMARD è stata di 127 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 112 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni associate all'utilizzo di RoActemra è stata di 108 eventi ogni 100 anni-paziente.

Negli studi clinici controllati a 6 mesi, la frequenza di infezioni gravi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con DMARD è stata di 5,3 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 3,9 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nello studio sulla monoterapia, la frequenza di infezioni gravi è stata di 3,6 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con tocilizumab e di 1,5 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con MTX.

Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni gravi (batteriche, virali e fungine) è stata di 4,7 eventi ogni 100 anni-paziente. Tra le infezioni gravi riferite, alcune con esito fatale, vi sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattia intrapolmonare o extrapolmonare, infezioni polmonari invasive, incluse la candidosi, l'aspergillosi, la coccidioidomicosi e la pneumocistosi, polmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi e artrite batterica. Sono stati riferiti casi di infezioni opportunistiche.

Patologia polmonare interstiziale

La funzionalità polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni. Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie polmonari interstiziali (incluse polmonite e fibrosi polmonare), alcune delle quali con esito fatale.

Perforazione Gastrointestinale

Durante gli studi clinici controllati a 6 mesi, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,26 eventi per 100 anni-paziente in corso di terapia con tocilizumab. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,28 eventi per 100 anni-paziente. I casi di perforazione gastrointestinale con tocilizumab sono stati principalmente riportati come complicanze della diverticolite, tra cui peritonite purulenta generalizzata, perforazione del tratto gastrointestinale inferiore, fistole e ascessi.

Reazioni all'infusione

Negli studi clinici controllati a sei mesi, eventi avversi associati all'infusione (eventi selezionati verificatisi durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione) sono stati riferiti dal 6,9% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD e dal 5,1% dei pazienti del gruppo trattato con placebo più DMARD. Gli eventi rilevati durante l'infusione sono stati principalmente episodi di ipertensione; gli eventi rilevati entro 24 ore dalla fine dell'infusione sono stati cefalea e reazioni cutanee (rash, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4.009, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4.009 (1,4%) trattati con tocilizumab nel corso degli studi clinici controllati e in aperto. Tali reazioni sono state osservate generalmente dalla seconda alla quinta infusione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.4). Dopo la registrazione del prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con tocilizumab (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Un totale di 2.876 pazienti sono stati analizzati per rilevare anticorpi anti-tocilizumab negli studi clinici controllati a sei mesi. Dei 46 pazienti (1,6%) che hanno sviluppato anticorpi anti-tocilizumab, 6 hanno avuto una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa che in 5 casi ha portato alla sospensione definitiva del trattamento. Trenta pazienti (1,1%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si è verificata nel 3,4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a < 0,1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Nella metà circa dei pazienti nei quali si è riscontrata una ANC < $1 \times 10^9/l$ tale rilevazione è avvenuta nell'arco di 8 settimane dall'inizio della terapia. Riduzioni al di sotto di $0,5 \times 10^9/l$ sono state riportate nello 0,3% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD. Sono state riportate infezioni associate a neutropenia.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta dei neutrofili sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Piastrine

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu l$ si è verificata nell'1,7% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a < 1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Tali riduzioni si sono manifestate senza correlazione con eventi emorragici.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta delle piastrine sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Nella fase successiva alla commercializzazione sono emerse segnalazioni molto rare di pancitopenia.

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati a sei mesi, aumenti transitori di ALT/AST > 3 volte ULN sono stati osservati nel 2,1% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al 4,9% dei pazienti trattati con MTX e nel 6,5% dei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab più DMARD rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con l'associazione placebo più DMARD.

L'aggiunta di medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX) a tocilizumab in monoterapia ha determinato una maggiore frequenza di tali aumenti. Aumenti di ALT/AST > 5 volte ULN sono stati osservati nello 0,7% dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati con tocilizumab più DMARD, la maggior parte dei quali ha dovuto sospendere definitivamente il trattamento con tocilizumab. Tali incrementi non erano associati ad un aumento clinicamente rilevante della bilirubina diretta, né a evidenza clinica di epatite o di compromissione epatica. Durante il periodo di doppio-cieco controllato, l'incidenza di bilirubina indiretta più alta rispetto al limite superiore del valore normale, rilevata come parametro di laboratorio abituale, è del 6,2% nei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab + DMARD. Un totale di 5,8 % dei pazienti ha sperimentato un aumento della bilirubina indiretta da > 1 a 2 x ULN e lo 0,4% ha avuto un rialzo di > 2 x ULN.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli aumenti delle ALT/AST sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Parametri lipidici

Durante i 6 mesi di studi clinici controllati, sono stati riportati comunemente incrementi dei parametri lipidici quali colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e/o colesterolo HDL. Mediante analisi di laboratorio abituali, è stato osservato che approssimativamente il 24% dei pazienti che hanno ricevuto RoActemra negli studi clinici hanno sperimentato incrementi sostenuti nel colesterolo totale \geq 6,2 mmol/l, con un 15% che ha sperimentato incrementi sostenuti dell'LDL fino a \geq 4,1 mmol/l. Gli incrementi dei parametri lipidici hanno risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli incrementi dei parametri lipidici sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Neoplasie

I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Reazioni cutanee

Nell'utilizzo post-marketing sono state riportate segnalazioni molto rare di Sindrome di Stevens-Johnson.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di tocilizumab nelle popolazioni pediatriche nei paragrafi sulla AIGp e AIGs è indicata sotto. In generale, le ADRs nei pazienti con AIGp e AIGs sono risultate simili a quelle individuate nei pazienti con AR, vedere paragrafo 4.8.

Le ADR nei pazienti con AIGp e AIGs trattati con tocilizumab sono descritte sotto e presentate nella Tabella 2 per classe sistemico-organica e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (\geq 1/10); comune (\geq 1/100, < 1/10) o non comune (\geq 1/1000, < 1/100).

Tabella 2. Sintesi delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AIGs o AIGp trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX

Classificazione per sistemi e organi	PT	Frequenza		
		Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Molto comune	Comune	Non comune
	Infezioni delle vie respiratorie superiori	AIGp, AIGs		
	Nasofaringite	AIGp, AIGs		
Patologie gastrointestinali				
	Nausea		AIGp	
	Diarrea		AIGp, AIGs	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Reazioni dovute all'infusione		AIGp ¹ , AIGs ²	
Patologie del sistema nervoso				
	Cefalea	AIGp	AIGs	
Esami diagnostici				
	Aumento delle transaminasi epatiche		AIGp	
	Diminuzione della conta dei neutrofili	AIGs	AIGp	
	Diminuzione della conta piastrinica		AIGs	AIGp
	Aumento del colesterolo		AIGs	AIGp

1. Reazioni relative all'infusione in pazienti con AIGp incluse ma non limitate a cefalea, nausea e ipotensione
2. Reazioni relative all'infusione in pazienti con AIGp incluse ma non limitate ad eruzione cutanea, orticaria, diarrea, fastidio epigastrico, artralgia e cefalea.

Pazienti affetti da AIGp

La sicurezza di tocilizumab nei soggetti affetti da AIGp è stata studiata in 188 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. L'esposizione totale di pazienti è stata 184,4 anni-paziente. La frequenza di ADRs nei pazienti affetti da AIGp può essere osservata in Tabella 2. In generale, nei pazienti affetti da AIGp sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR e AIGs, vedere paragrafo 4.8. Rispetto alla popolazione adulta AR, eventi di nasofaringite, cefalea, nausea e diminuzione della conta dei neutrofili sono stati più frequentemente riportati nella popolazione affetta da AIGp. Eventi di colesterolo aumentato sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGp rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

La frequenza di infezioni osservate in tutta la popolazione esposta a tocilizumab è stata di 163,7 eventi per 100 anni-paziente. Gli eventi più comuni osservati sono stati nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio superiore.

La frequenza di infezioni gravi è stata numericamente più elevata nei pazienti di peso < 30 kg trattati con 10 mg/kg di tocilizumab (12,2 per 100 anni-paziente) rispetto ai pazienti di peso ≥ 30 kg, trattati con 8 mg/kg di tocilizumab (4,0 per 100 anni-paziente). L'incidenza delle infezioni che hanno portato ad una interruzione della dose è stata numericamente più elevata nei pazienti di peso < 30 Kg trattati con 10 mg/kg di tocilizumab (21,4%) rispetto ai pazienti di peso ≥ 30 kg trattati con 8 mg/kg di tocilizumab (7,6%).

Reazioni all'infusione

Nei pazienti con AIGp, si definiscono reazioni correlate all'infusione tutti gli eventi avversi che si verificano durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione. In tutta la popolazione esposta a tocilizumab, 11 pazienti (5,9%) hanno sviluppato reazioni durante l'infusione e 38 pazienti (20,2%) hanno sviluppato un evento entro 24 ore dall'infusione.

Gli eventi più comuni che si sono verificati durante l'infusione sono stati cefalea, nausea ed ipotensione ed entro 24 ore dall'infusione sono stati capogiro e ipotensione. In generale, le reazioni avverse al medicinale osservate durante o entro 24 ore dall'infusione sono state di natura simile a quelle osservate nei pazienti con AR e AIGs, vedere paragrafo 4.8.

Non sono state riportate reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab che abbiano richiesto un'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Un paziente di peso < 30 kg nel gruppo 10 mg/kg ha sviluppato anticorpi anti-tocilizumab senza sviluppare una reazione di ipersensibilità e di conseguenza si è ritirato dallo studio.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si è verificata nel 3,7% dei pazienti.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, nell'1% dei pazienti si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ non associata a eventi di sanguinamento.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente, nel 3,7% ed in < 1% dei pazienti.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami eseguiti in tutta la popolazione esposta al tocilizumab, sono stati riportati incrementi del colesterolo totale > 1,5 volte ULN fino a 2 volte ULN in 1 paziente (0,5 %) ; incrementi nel colesterolo LDL > 1,5 volte ULN fino a 2 volte ULN si sono verificati in 1 paziente (0,5 %).

Pazienti affetti da AIGs

La sicurezza di tocilizumab nei soggetti affetti da AIGs è stata studiata in 112 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. Nella fase in doppio cieco, controllata con placebo, della durata di 12 settimane, 75 pazienti hanno ricevuto tocilizumab (8 mg/kg o 12 mg/kg in base al peso corporeo). Dopo 12 settimane o al momento del passaggio al trattamento con tocilizumab, a causa del peggioramento della malattia, i pazienti sono stati trattati nella fase di estensione in aperto tuttora in corso.

In generale, nei pazienti affetti da AIGs sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, vedere paragrafo 4.8. La frequenza di ADRs nei pazienti affetti da AIGs può essere osservata in Tabella 2. Rispetto alla popolazione adulta AR, pazienti affetti da AIGs hanno manifestato con una frequenza più alta eventi di nasofaringite, diminuzione della conta dei neutrofili, aumento delle transaminasi epatiche e diarrea. Eventi di aumenti di colesterolo sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGs rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, la frequenza di tutti i tipi di infezioni osservate nel gruppo trattato con tocilizumab è stata di 344,7 eventi ogni 100 anni-paziente e di 287,0 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo. Nella fase di estensione in aperto tuttora in corso

(Parte II), la frequenza complessiva di infezioni è rimasta simile con 306,6 eventi per 100 anni-paziente.

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, la frequenza di infezioni gravi nel gruppo trattato con tocilizumab è stata di 11,5 eventi per 100 anni-paziente. A distanza di un anno, nella fase di estensione in aperto tuttora in corso, la frequenza complessiva di infezioni gravi è rimasta stabile con 11,3 eventi per 100 anni-paziente. Sono state riferite infezioni gravi simili a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, oltre alla varicella e all'otite media.

Reazioni all'infusione

Si definiscono reazioni correlate all'infusione tutti gli eventi avversi che si verificano durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione. Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, il 4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab ha sviluppato eventi durante l'infusione. Un evento (angioedema) è stato considerato grave e potenzialmente letale ed ha determinato la sospensione del trattamento in studio per il paziente.

Nella fase controllata con placebo di 12 settimane, il 16% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e il 5,4% dei pazienti del gruppo trattato con placebo hanno manifestato un evento entro 24 ore dalla fine dell'infusione. Nel gruppo trattato con tocilizumab, gli eventi rilevati sono stati orticaria, diarrea, fastidio epigastrico, artralgia e cefalea, ma non sono limitati a questi. Uno di questi eventi, l'orticaria, è stato considerato grave.

Durante lo studio clinico controllato con placebo e fino all'inclusione nello studio clinico in aperto, reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in 1 paziente su 112 (< 1%) tra quelli trattati con tocilizumab.

Immunogenicità

Tutti i 112 i pazienti sono stati analizzati per rilevare anticorpi anti-tocilizumab al basale. Due pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-tocilizumab e uno di loro ha presentato una reazione di ipersensibilità che ha comportato il ritiro dallo studio. L'incidenza di comparsa di anticorpi anti-tocilizumab potrebbe essere sottostimata per l'interferenza di tocilizumab con l'analisi e una più alta concentrazione del medicinale è stata osservata nei bambini rispetto agli adulti.

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si è verificata nel 7% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e non si è verificata riduzione nel gruppo trattato con placebo.

Durante la fase di estensione in aperto tuttora in corso, riduzioni della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si sono verificate nel 15% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, una riduzione della conta piastrinica $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ si è verificata nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con placebo e nell'1% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Durante la fase di estensione in aperto tuttora in corso, riduzioni della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu l$ si sono manifestate nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab, senza correlazione con eventi emorragici.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente nel 5% e nel 3% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e nello 0% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Durante la fase di estensione in aperto tuttora in corso, aumenti di ALT o AST ≥ 3 volte ULN sono stati osservati rispettivamente nel 12% e nel 4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab.

Immunoglobuline G

I livelli di IgG si riducono durante la terapia. Una riduzione al limite inferiore della norma è avvenuta in 15 pazienti ad un qualche momento dello studio.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane, sono stati riportati incrementi del colesterolo totale $> 1,5$ volte ULN fino a 2 volte ULN nell'1,5% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e nessun incremento nel gruppo trattato con placebo. Incrementi nel colesterolo LDL $> 1,5$ volte ULN fino a 2 volte ULN si sono verificati nell'1,9% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab e nello 0% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Durante la fase di estensione in aperto tuttora in corso, il grado e l'incidenza degli incrementi dei parametri lipidici sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato nella fase controllata con placebo di 12 settimane.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili sul sovradosaggio di RoActemra sono limitati. È stato riportato un caso di sovradosaggio accidentale, nel quale un paziente affetto da mieloma multiplo ha ricevuto una singola dose da 40 mg/kg. Non sono state osservate reazioni avverse.

Nei volontari sani che hanno ricevuto una dose singola fino a 28 mg/kg non sono state osservate gravi reazioni avverse, benché si sia osservata una neutropenia dose-limitante.

Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori di interleuchine; codice ATC: L04AC07.

Meccanismo d'azione

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

Pazienti affetti da AR

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici su tocilizumab sono state osservate rapide riduzioni dei livelli di proteina C reattiva (PCR), della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) e della amiloide A sierica (SAA). In linea con l'effetto sui reagenti di fase acuta, il trattamento con tocilizumab si è associato a una riduzione della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Sono stati osservati incrementi dei livelli di emoglobina, dovuti alla riduzione determinata da tocilizumab degli effetti mediati da IL-6 sulla produzione di epcidina con aumento della disponibilità di ferro. Nei pazienti trattati con tocilizumab, già alla settimana 2 sono state rilevate riduzioni dei livelli della PCR all'interno dell'intervallo di normalità, che si sono poi mantenute per la durata del trattamento.

Nei soggetti sani che hanno ricevuto tocilizumab in dosi da 2 a 28 mg/kg, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 3 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Pertanto il ritorno dei neutrofili ai livelli del basale è dose dipendente. I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno manifestato lo stesso grado di conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di tocilizumab nel ridurre segni e sintomi dell'AR è stata valutata in cinque studi multicentrici randomizzati e in doppio cieco. Gli studi I-V hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 anni affetti da AR diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e che presentavano almeno otto articolazioni dolenti e sei articolazioni tumefatte al basale.

Nello studio I, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in monoterapia. Negli studi II, III e V, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione con MTX *versus* placebo e MTX. Nello studio IV, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane in associazione con altri DMARD *versus* placebo e altri DMARD. L'endpoint primario di ciascuno dei cinque studi è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 24.

Lo studio I ha valutato 673 pazienti non trattati con MTX nei sei mesi precedenti la randomizzazione e che non avevano interrotto il precedente trattamento con MTX a causa di effetti tossici di rilievo clinico o assenza di risposta. La maggior parte dei pazienti (67%) era naïve al MTX. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab sono state somministrate ogni quattro settimane in monoterapia. Il gruppo di confronto è stato trattato a cadenza settimanale con MTX (con titolazione della dose da 7,5 mg fino a un massimo di 20 mg a settimana per un periodo di otto settimane).

Lo studio II, uno studio della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1196 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate in cieco ogni quattro settimane per 52 settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana). Dopo 52 settimane, tutti i pazienti potevano ricevere il trattamento in aperto con tocilizumab 8 mg/kg. Tra i pazienti che hanno completato lo studio e che sono stati inizialmente randomizzati a placebo + MTX, l'86% ha ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in aperto nel corso dei due anni. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. Alla settimana 52 e alla settimana 104 gli endpoint coprimari sono stati la prevenzione del danno articolare e il miglioramento della funzione fisica.

Lo studio III ha valutato 623 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 a 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Lo studio IV ha valutato 1.220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di DMARD.

Lo studio V ha valutato 499 pazienti con risposta clinica inadeguata o intolleranza a una o più terapie con antagonisti del TNF. La terapia con antagonista del TNF è stata interrotta prima della randomizzazione. Dosi di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (tabella 3). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

L'effetto del trattamento sui pazienti è stato simile a prescindere da stato del fattore reumatoide, età, sesso, razza, numero di trattamenti precedenti o stato della malattia. L'insorgenza dell'effetto è stata rapida (già alla settimana 2) e l'entità della risposta ha continuato a migliorare con il proseguimento del trattamento. Risposte durevoli e continuative sono state osservate per più di 3 anni negli studi di estensione in aperto I, e V in atto.

Nei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg sono stati notati miglioramenti significativi in tutte le singole componenti della risposta ACR, incluse le seguenti: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; valutazione globale di paziente e medico; punteggi dell'indice di invalidità; valutazione del dolore e PCR rispetto ai pazienti trattati con placebo più MTX o altri DMARD in tutti gli studi.

I pazienti degli studi da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5-6,8. Riduzioni significative nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 sono state osservate nei pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti di controllo (1,3-2,1). La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 ($DAS28 < 2,6$) era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto tocilizumab (28-34%) rispetto all'1-12% dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello studio II, il 65% dei pazienti ha raggiunto un $DAS28 < 2,6$ alla settimana 104 rispetto al 48% dei pazienti alla settimana 52 e al 33% dei pazienti alla settimana 24.

In un'analisi di dati accorpati degli studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 50 e 70 è stata significativamente maggiore (rispettivamente 59% vs. 50%; 37% vs. 27%; 18% vs. 11%) nel gruppo trattato con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto al gruppo trattato con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,03$). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una remissione in base al criterio DAS28 ($DAS28 < 2,6$) è stata significativamente maggiore (rispettivamente 31% vs. 16%) nei pazienti trattati con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,0001$).

Tabella 3. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo / MTX / DMARD (% di pazienti)

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

TCZ - Tocilizumab
 MTX - Metotressato
 PBO - Placebo
 DMARD - Farmaco antireumatico modificante la malattia
 ** - $p < 0,01$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Risposta clinica maggiore

Dopo due anni di trattamento con tocilizumab più MTX, il 14% dei pazienti ha raggiunto la risposta clinica maggiore (mantenimento della risposta ACR 70 per 24 settimane o più).

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con tocilizumab si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (tabella 4).

Nella fase di estensione in aperto dello studio II, l'inibizione della progressione del danno articolare nei pazienti trattati con tocilizumab più MTX si è mantenuta nel secondo anno di trattamento. Alla settimana 104, la media di variazione dal basale del total Sharp-Genant score è stata significativamente più bassa per i pazienti randomizzati a tocilizumab 8 mg/kg più MTX ($p < 0,0001$) rispetto ai pazienti randomizzati a placebo più MTX.

Tabella 4. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

	PBO + MTX (+TCZ dalla settimana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Punteggio totale Sharp-Genant	1,13	0,29*
Punteggio erosione	0,71	0,17*
Punteggio JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo
 MTX - Metotressato
 TCZ - Tocilizumab
 JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare
 * - $p \leq 0,0001$; TCZ vs PBO + MTX
 ** - $p < 0,005$; TCZ vs PBO + MTX

Dopo 1 anno di trattamento con tocilizumab + MTX, 85% dei pazienti (n=348) non ha avuto progressione del danno articolare, come definito dal cambiamento nel Total Sharp Score di zero o meno, rispetto al 67% dei pazienti trattati con placebo più MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Questo dato rimane costante nei 2 anni di trattamento (83%; n=353). Il 93% dei pazienti (n=271) non ha avuto progressione del danno articolare tra la settimana 52 e la settimana 104.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

I pazienti trattati con tocilizumab hanno riportato un miglioramento in tutti gli esiti riferiti dal paziente (questionari: Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI, Short Form-36 e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi dell'HAQ-DI sono stati osservati nei pazienti trattati con RoActemra rispetto ai pazienti trattati con DMARD. Durante il periodo in aperto dello studio II, il miglioramento della funzione fisica si è mantenuto fino ai 2 anni. Alla settimana 52, il cambiamento medio di HAQ-DI è stato -0,58 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX rispetto a -0,39 nel gruppo placebo + MTX. Il cambiamento medio di HAQ-DI si è mantenuto costante alla settimana 104 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX (-0,61).

Livelli dell'emoglobina

Miglioramenti statisticamente significativi dei livelli di emoglobina sono stati osservati con tocilizumab rispetto ai DMARD ($p < 0,0001$) alla settimana 24. I livelli medi di emoglobina sono aumentati entro la settimana 2 e si sono mantenuti nell'intervallo di normalità fino alla settimana 24.

Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

Lo studio VI (WA19924), uno studio clinico in doppio cieco di 24 settimane che ha confrontato la monoterapia di tocilizumab con la monoterapia di adalimumab, ha coinvolto 326 pazienti affetti da AR intolleranti al MTX o per i quali il trattamento continuato con MTX era considerato inappropriato (compresi pazienti con risposta inadeguata a MTX). I pazienti nel braccio tocilizumab hanno ricevuto una infusione endovenosa (EV) di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute (SC) di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione di adalimumab SC (40 mg) q2w ed un'infusione EV di placebo q4w. Un effetto superiore del trattamento statisticamente significativo è stato osservato in favore di tocilizumab rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'obiettivo primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli obiettivi secondari (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-valore ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95% CI)	-1,5 (-1,8;-1,1)		<0.0001
Endpoint secondari – Percentuale di risposte alla settimana 24 ^(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
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ail valore (p) di significatività è aggiustato per regione e durata dell'AR per tutti gli endpoint e inoltre per il valore basale per tutti gli obiettivi continui.

^b per i dati mancanti è stato imputata la mancata risposta. La molteplicità è stata controllata utilizzando la procedura Bonferroni-Holm

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile fra tocilizumab ed adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi seri era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). I tipi di reazioni avverse al farmaco nel braccio di tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto delle reazioni tocilizumab e le reazioni avverse al farmaco sono state riportate con una frequenza simile rispetto alla tabella 1. Una più alta incidenza di infezioni e infestazioni è stata riportata nel braccio di tocilizumab (48% vs 42%), senza differenze nell'incidenza di infezioni gravi (3,1%).

Entrambi i trattamenti in studio hanno indotto il medesimo schema di variazione nei parametri di sicurezza di laboratorio (riduzioni della conta dei neutrofili e delle piastrine, aumenti per ALT, AST e lipidi), tuttavia l'ampiezza della variazione e la frequenza di anomalie marcate era più alta con tocilizumab in confronto ad adalimumab. Quattro pazienti (2,5%) nel gruppo tocilizumab e due pazienti (1,2%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato riduzioni della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 CTC. Undici pazienti (6,8%) nel gruppo tocilizumab e cinque pazienti (3,1%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato aumenti dell'ALT di grado 2 CTC o superiore. L'incremento medio di LDL dal basale era 0,64 mmol/L (25 mg/dL) per i pazienti del braccio tocilizumab e 0,19 mmol/L (7 mg/dL) per i pazienti del gruppo adalimumab. La sicurezza osservata nel braccio tocilizumab era in linea con il profilo già noto di sicurezza di tocilizumab e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella1).

AR precoce, MTX naive

Lo studio VII (WA19926), uno studio di due anni, con l'analisi primaria prevista alla settimana 52, ha valutato 1.162 pazienti adulti mai trattati in precedenza con MTX (MTX naïve), affetti da AR precoce attiva, da moderata a grave, (durata media della malattia \leq 6 mesi). Circa il 20 % dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con DMARD diversi da MTX . Questo studio ha valutato l'efficacia di tocilizumab EV, 4 o 8 mg/kg ogni 4 settimane in terapia di combinazione conMTX, tocilizumab EV 8 mg / kg in monoterapia e MTX in monoterapia nella riduzione dei segni e dei sintomi e il tasso di progressione del danno articolare per 104 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano raggiunto remissione DAS28 ($DAS28 < 2,6$) alla settimana 24. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nei gruppi con tocilizumab 8 mg/kg + MTX e tocilizumab in monoterapia ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al solo MTX. Il gruppo tocilizumab 8 mg/kg + MTX ha anche mostrato risultati statisticamente significativi per tutti i principali endpoint secondari. Sono state osservate risposte numericamente più elevate nel gruppo tocilizumab 8mg/kg in monoterapia rispetto al solo MTX in tutti gli endpoint secondari, inclusi endpoint radiografici. In questo studio, è stata anche analizzata la remissione ACR/EULAR (Boolean e Index) come endpoint esplorativo pre- specificato, con le risposte più elevate osservate nei gruppi tocilizumab. I risultati dello studio VII sono riportati nella Tabella 6.

Tabella 6 : Risultati di efficacia per lo studio VII (WA19926) su pazienti con AR precoce mai trattati in precedenza con MTX

		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
		Endpoint primario			
Remissione DAS28					
Settimana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Principali Endpoint secondari			
Remissione DAS28					
Settimana 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Settimana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Settimana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (variazione media rispetto al basale aggiustata)					
Settimana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Endpoint Radiografici (variazione media rispetto al basale)			
Settimana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Indice di erosione	0,05**	0,15	0,25	0,63
	Indice JSN (Joint Space Narrowing)	0,03	0,11	0,17	0,51
	Non progressione radiografica n (%) (variazione rispetto al basale di mTSS ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		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
		Endpoint esplorativi			
Settimana 24: Remissione ACR/EULAR Boolean,	n (%)	47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Settimana 52: Remissione ACR/EULAR Boolean,	n (%)	59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - punteggio totale di Sharp modificato

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

Tutti i confronti di efficacia vs placebo + MTX. *** p ≤ 0,0001; ** p < 0,001; * p < 0,05;

‡ p-value < 0,05 vs placebo + MTX, ma l'endpoint era esplorativo (non incluso nella gerarchia dei test statistici e pertanto non è stato controllato per la molteplicità).

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab nel trattamento dell'AIGs attiva è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli e a due bracci, della durata di 12 settimane. I pazienti inclusi negli studi hanno una durata complessiva di malattia di almeno 6 mesi e malattia attiva, ma non hanno avuto esperienza di una riacutizzazione acuta che abbia richiesto un dosaggio di corticosteroidi superiore al 0,5 mg/kg di prednisone equivalente. L'efficacia per il trattamento della sindrome da attivazione macrofagica non è stata valutata.

I pazienti (trattati con o senza MTX) sono stati randomizzati (tocilizumab: placebo = 2:1) a uno dei due gruppi di trattamento: 75 pazienti hanno ricevuto infusioni di tocilizumab ogni due settimane, alla dose di 8 mg/kg per i pazienti di peso ≥ 30 kg o di 12 mg/kg per i pazienti di peso < 30 kg, mentre 37 pazienti sono stati assegnati al trattamento con infusioni di placebo ogni due settimane. Per i pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 70 per l'AIG è stata consentita la riduzione graduale dei corticosteroidi a partire dalla settimana sei. Dopo 12 settimane o al momento dell'uscita dallo studio, a causa del peggioramento della malattia, i pazienti sono stati trattati nella fase in aperto con un dosaggio appropriato al peso corporeo.

Risposta clinica

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con un miglioramento di almeno il 30% nei criteri principali ACR per l'AIG (risposta ACR 30 per l'AIG) alla settimana 12 e assenza di febbre (non è stata registrata una temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ nei 7 giorni precedenti). L'85% (64/75) dei pazienti trattati con tocilizumab e il 24,3% (9/37) dei pazienti trattati con placebo ha raggiunto questo endpoint. Tali percentuali sono risultate significativamente molto diverse ($p < 0,0001$).

Le percentuali di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30, 50, 70 e 90 per l'AIG sono riassunte nella Tabella 7.

Tabella 7. Tassi di risposta ACR dell'AIG alla settimana 12 (% di pazienti)

Tasso di risposta	Tocilizumab N = 75	Placebo N = 37
ACR 30 per l'AIG	90,7% ¹	24,3%
ACR 50 per l'AIG	85,3% ¹	10,8%
ACR 70 per l'AIG	70,7% ¹	8,1%
ACR 90 per l'AIG	37,3% ¹	5,4%

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

Effetti sistemici

L'85% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab che manifestava febbre dovuta all'AIGs al basale, non presentava questo sintomo (non è stata registrata una temperatura corporea $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ nei 14 giorni precedenti) alla settimana 12 rispetto al 21% dei pazienti del gruppo trattato con placebo ($p < 0,0001$).

La variazione media aggiustata della scala analogica visiva (VAS) per il dolore, dopo 12 settimane di trattamento con tocilizumab, è stata di una riduzione di 41 punti su una scala da 0 a 100 rispetto a una riduzione di 1 punto per i pazienti trattati con placebo ($p < 0,0001$).

Riduzione dei corticosteroidi

Ai pazienti che hanno raggiunto una risposta ACR 70 per l'AIG, è stata permessa una riduzione della dose di corticosteroidi. Per 17 pazienti (24%) trattati con tocilizumab rispetto a 1 paziente (3%) trattato con placebo è stato possibile diminuire di almeno il 20% la dose di corticosteroidi senza che si verificasse una conseguente riacutizzazione o comparsa dei sintomi sistemici secondo i criteri ACR 30 per l'AIG fino alla settimana 12 ($p = 0,028$). La somministrazione dei corticosteroidi è stata ulteriormente ridotta, con 44 pazienti che hanno smesso di assumere corticosteroidi orali alla settimana 44 pur mantenendo le risposte ACR per l'AIG.

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

Alla settimana 12, la percentuale di pazienti trattati con tocilizumab che ha mostrato un miglioramento minimo clinicamente importante nel Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (definito come una riduzione del punteggio totale individuale $\geq 0,13$) è stata significativamente maggiore rispetto alla percentuale dei pazienti trattati con placebo, 77% rispetto a 19% ($p < 0,0001$).

Parametri di laboratorio

Al basale, tra i pazienti trattati con tocilizumab, 50 su 75 (67%) presentavano livelli di emoglobina al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (Low Limit of Normal, LLN). Quaranta di questi pazienti (80%) hanno presentato aumenti nei valori di emoglobina fino a rientrare nell'intervallo di normalità alla settimana 12, rispetto a 2 pazienti su 29 (7%) trattati con placebo che manifestavano una riduzione dei livelli di emoglobina al basale ($p < 0,0001$).

Pazienti affetti da AIGp

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab è stata valutata in uno studio di tre parti, WA19977, che ha incluso una estensione in aperto, in bambini con AIGp attiva. La Parte I consisteva in un trattamento attivo con tocilizumab di 16-settimane ($n=188$) seguito da una Parte II, un periodo di interruzione di 24 settimane in doppio cieco controllato verso placebo ($n=163$), seguito da una Parte III, un periodo di 64 settimane in aperto. Nella Parte I, i pazienti eleggibili con peso ≥ 30 kg ricevevano tocilizumab a 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti con peso < 30 Kg erano randomizzati 1:1 a ricevere o tocilizumab 8 mg/kg o 10 mg/kg ev ogni 4 settimane per 4 dosi. I pazienti che avevano completato la Parte I dello studio e raggiungevano almeno una risposta ACR30 per AIGp alla settimana 16 rispetto al basale, erano eleggibili per entrare nel periodo di interruzione in cieco dello studio (Parte II). Nella Parte II, i pazienti venivano randomizzati a tocilizumab (stessa dose ricevuta nella Parte I) o placebo in una proporzione 1:1, stratificata per l'uso concomitante di MTX e l'uso concomitante di corticosteroidi. Ogni paziente continuava la Parte II fino alla settimana 40 o finché il paziente soddisfaceva i criteri ACR30 per AIGp per una riacutizzazione (relativa alla settimana 16) ed era qualificato per passare alla terapia con tocilizumab nel braccio di salvataggio (stesso dosaggio ricevuto nella Parte I).

Risposta clinica

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con una riacutizzazione per ACR30 per AIG alla settimana 40 rispetto alla settimana 16. Il quarantotto per cento (48,1%, 39/81) dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riacutizzazione rispetto al 25,6% (21/82) dei pazienti trattati con tocilizumab. La differenza tra queste proporzioni era statisticamente significativa ($p=0.0024$).

Al termine della Parte I, le risposte ACR per l'AIG 30/50/70/90 erano 89,4%, 83,0%, 62,2% e 26,1%, rispettivamente.

Durante la fase di interruzione (Parte II), la percentuale di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30/50/70 per l'AIG alla Settimana 40 rispetto al basale sono mostrate nella Tabella 8. In questa analisi statistica, i pazienti che avevano avuto una riacutizzazione della malattia (e che erano usciti dal trattamento con TCZ) durante la Parte II o che interrompevano lo studio, sono stati classificati come non-responders. Una analisi aggiuntiva delle risposte ACR per l'AIG che considerava i dati osservati alla Settimana 40, indipendentemente dallo stato di riacutizzazione della malattia, aveva mostrato che alla Settimana 40 il 95,1 % dei pazienti che avevano ricevuto la terapia continuativa di TCZ, aveva raggiunto l'ACR30 per l'AIG o più alta.

Tabella 8. Tassi di risposta ACR dell'AIGp alla settimana 40 relativi al Basale (percentuale di pazienti)

Tasso di risposta	Tocilizumab (n = 82)	Placebo (n = 81)
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

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

Il numero delle articolazioni attive è stato significativamente ridotto rispetto al basale nei pazienti che hanno ricevuto tocilizumab rispetto al placebo (variazioni medie aggiustate di -14,3 vs -11,4, $p = 0,0435$). La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del clinico, misurata su una scala 0-100 mm, ha mostrato una maggiore riduzione nell'attività di malattia per tocilizumab rispetto al placebo (variazione media aggiustata di -45.2 mm vs -35.2 mm, $p = 0,0031$).

La variazione media aggiustata della scala analogica visiva (VAS) per il dolore, dopo 40 settimane di trattamento con tocilizumab, è stata di 32,4 mm su una scala da 0 a 100 mm rispetto a una riduzione di 22,3 mm per i pazienti trattati con placebo (elevata significatività statistica ; $p = 0,0076$).

I tassi di risposta ACR sono stati numericamente inferiori nei pazienti con un trattamento precedente con un farmaco biologico, come mostrato nella tabella 9.

Tabella 9. Numero e proporzione di pazienti con riacutizzazione da AIG ACR30 per l'AIG e Percentuale di pazienti con risposte AIG ACR30/50/70/90 per l'AIG alla settimana 40, in relazione a utilizzo precedente di un biologico (popolazione ITT – Parte dello Studio II)

Uso del biologico	Placebo		Tutti	
	Si (N = 23)	No (N = 58)	Si (N = 27)	No (N = 55)
Riacutizzazione per AIG ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Risposta AIG ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Risposta AIG ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Risposta AIG ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Risposta AIG ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

I pazienti randomizzati a tocilizumab hanno avuto meno riacutizzazione per ACR30 e risposte complessive ACR superiori, rispetto ai pazienti trattati con placebo indipendentemente da una storia di uso precedente di biologico.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con RoActemra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite reumatoide e ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con RoActemra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'artrite idiopatica, Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Pazienti affetti da AR

Uso endovenoso

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3.552 pazienti affetti da AR, trattati con un'infusione da un'ora di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab ogni 4 settimane per 24 settimane o con 162 mg di tocilizumab somministrato per via sottocutanea o una volta alla settimana o ogni due settimane per 24 settimane

I seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS) sono stati stimati per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab somministrata ogni 4 settimane: stato stazionario dell'area sotto la curva (AUC) = 38000 ± 13000 h· μ g/ml, concentrazione di valle (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentrazione massima (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml; i tassi di accumulo relativi ad AUC e C_{\max} sono stati minimi, rispettivamente di 1,32 e 1,09. Il tasso di accumulo è stato maggiore per la C_{\min} (2,49), risultato atteso in base al contributo della clearance non lineare alle concentrazioni più basse. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo la prima somministrazione per la C_{\max} e dopo 8 e 20 settimane per AUC e C_{\min} rispettivamente. L'AUC, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono aumentate con l'aumentare del peso corporeo. Ad un peso corporeo ≥ 100 kg, i valori medi predetti (\pm SD) allo steady-state dell'AUC, C_{\min} e C_{\max} di tocilizumab sono stati rispettivamente 50000 ± 16800 μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml e $226 \pm 50,3$ μ g/ml, che sono superiori ai valori medi di esposizione per la popolazione di pazienti (cioè tutti i pesi corporei) riportati di seguito. La curva dose-risposta per tocilizumab si appiattisce ad una esposizione più alta, determinando un aumento di efficacia più piccolo rispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab così che aumenti clinicamente rilevanti dell'efficacia non siano stati dimostrati in pazienti trattati con tocilizumab >800 mg. Pertanto, una dose di tocilizumab >800 mg per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Nei pazienti con AR il volume centrale di distribuzione era 3,72 l, il volume periferico di distribuzione era 3,35 l, con un risultante volume di distribuzione allo stato stazionario di 7,07 l.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due fasi. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 9,5 ml/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è saturata, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

Il $t_{1/2}$ di tocilizumab è risultato dipendente dalla concentrazione. Allo stato stazionario, dopo la somministrazione di una dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane, il $t_{1/2}$ effettivo si è ridotto di pari passo con le concentrazioni, e con un intervallo di somministrazione compreso tra i 18 e i 6 giorni.

Linearità

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Si è osservato un incremento più che proporzionale alla dose della AUC e della C_{\min} per dosi di 4 e 8 mg/kg ogni 4 settimane. La C_{\max} è cresciuta proporzionalmente alla dose. Allo stato stazionario, le AUC e C_{\min} previste erano 3,2 e 30 volte più elevate con 8 mg/kg rispetto a 4 mg/kg rispettivamente.

Popolazioni particolari

Compromissione renale: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab. La maggior parte dei pazienti inclusi nell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una lieve alterazione della funzione renale. Una lieve alterazione della funzione renale (clearance della creatinina secondo il metodo Cockcroft-Gault < 80 ml/min e ≥ 50 ml/min) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione epatica compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Età, genere ed etnia: le analisi di farmacocinetica di popolazione effettuate su pazienti affetti da AR hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Pazienti affetti da AIGs

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 75 pazienti affetti da AIGs, trattati con 8 mg/kg (pazienti con un peso corporeo ≥ 30 kg) o con 12 mg/kg (pazienti con un peso corporeo < 30 kg) di tocilizumab, somministrati ogni 2 settimane. I valori medi predetti (\pm DS) dell'area sotto la curva a 2 settimane (AUC_{2sett}), della concentrazione massima (C_{max}) e della concentrazione di valle (C_{min}) di tocilizumab sono stati rispettivamente 32200 ± 9960 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $245 \pm 57,2$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ e $57,5 \pm 23,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Il tasso di accumulo relativo a C_{min} (settimana 12/settimana 2) è stato di $3,2 \pm 1,3$. La C_{min} di tocilizumab è stata stabilizzata dopo 12 settimane. I valori medi previsti di esposizione a tocilizumab sono risultati sovrapponibili fra i due gruppi di peso corporeo.

Nei pazienti affetti da AIGs, il volume centrale di distribuzione era di 35 ml/kg ed il volume periferico di distribuzione era di 60 ml/kg, che determina un volume di distribuzione allo stato stazionario di 95 ml/kg. La clearance lineare stimata come un parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, era di 0,142 ml/hr/kg.

L'emivita di tocilizumab si attesta fino a 23 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo ≥ 30 kg o 12 mg/kg per peso corporeo < 30 kg) alla settimana 12.

Pazienti affetti da AIGp

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 188 pazienti affetti da AIGp.

I seguenti parametri sono validi per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab (pazienti con un peso corporeo ≥ 30 kg) dato ogni 4 settimane. I valori medi predetti (\pm DS) dell'area sotto la curva a 4 settimane (AUC_{4sett}), della concentrazione massima (C_{max}) e della concentrazione di valle (C_{min}) di tocilizumab sono stati rispettivamente 29500 ± 8660 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 182 ± 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e $7,49 \pm 8,20$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

I seguenti parametri sono validi per una dose di 10 mg/kg di tocilizumab (pazienti con un peso corporeo > 30 kg) dato ogni 4 settimane. I valori medi predetti (\pm DS) di AUC_{4sett} , di C_{max} e di C_{min} di tocilizumab sono stati rispettivamente 23200 ± 6100 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 175 ± 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ e $2,35 \pm 3,59$ $\mu\text{g}/\text{ml}$.

I tassi di accumulo sono stati 1,05 e 1,16 per AUC_{4sett} , e 1,43 e 2,22 per C_{min} per le dosi di 10 mg/kg (peso corporeo < 30 kg) e 8mg/kg (peso corporeo ≥ 30 kg), rispettivamente. Non è stato notato accumulo per C_{max} .

Nei pazienti affetti da AIGp, il volume centrale di distribuzione era di 50 ml/kg ed il volume periferico di distribuzione era di 53 ml/kg, che determina un volume di distribuzione allo stato stazionario di 103 ml/kg. La clearance lineare stimata come un parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, era di 0,146 ml/hr/kg.

L'emivita di tocilizumab in pazienti affetti da AIGp si attesta fino a 16 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo ≥ 30 kg o 10 mg/kg per peso corporeo < 30 kg) durante un intervallo di somministrazione allo stato stazionario.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con tocilizumab in quanto non si ritiene che gli anticorpi monoclonali IgG1 abbiano un potenziale carcinogenico intrinseco.

I dati non-clinici disponibili hanno dimostrato l'effetto di IL-6 sulla progressione tumorale e sulla resistenza all'apoptosi di diverse tipologie tumorali. Questi dati non suggeriscono un rischio rilevante per l'instaurarsi e il progredire di una neoplasia nel corso della terapia con tocilizumab. Inoltre, non sono state osservate lesioni proliferative in uno studio di tossicità cronica della durata di 6 mesi effettuato nelle scimmie cynomolgus o su topi privi di IL-6.

I dati non-clinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab. Non sono stati osservati effetti sugli organi attivi del sistema endocrino o dell'apparato riproduttivo in uno studio di tossicità cronica effettuato su scimmie cynomolgus e le potenzialità riproduttive non sono state alterate in topi privi di IL-6. Tocilizumab somministrato a scimmie cynomolgus nella prima fase della gravidanza non ha dimostrato di determinare alcun effetto nocivo diretto o indiretto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale. Con un'esposizione sistemica elevata (> 100 volte l'esposizione nell'uomo) è stato tuttavia registrato un lieve incremento del tasso di aborto/morte embrio-fetale nel gruppo trattato con la dose elevata di 50 mg/kg/die rispetto ai gruppi placebo e a basse dosi. Sebbene IL-6 non sembri rappresentare una citochina fondamentale per la crescita fetale o per il controllo immunologico dell'interfaccia materno-fetale, non può essere esclusa una correlazione tra questo risultato e tocilizumab.

Il trattamento con un analogo murino non ha comportato effetti tossici nei topi giovani. In particolare, non è stata osservata alcuna compromissione della crescita scheletrica, della funzione immunitaria e della maturazione sessuale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polisorbato 80
Fosfato disodico dodecaidrato
Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 30 mesi

Prodotto diluito: dopo diluizione, la soluzione per infusione preparata si mantiene stabile dal punto di vista fisico e chimico in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) a 30°C per 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, generalmente non più di 24 ore a temperatura

compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare i flaconcini in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere il(i) flaconcino(i) nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

RoActemra è fornito in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica) contenente 4 ml, 10 ml o 20 ml di concentrato. Confezioni da 1 e 4 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere sottoposti a un esame visivo prima della somministrazione, onde escludere la presenza di sostanza particellata o segni di alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili.

Pazienti affetti da AR

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 100 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (0,4 ml/kg) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml. Il volume finale deve essere di 100 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Uso nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso \geq 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 100 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (**0,4 ml/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml. Il volume finale deve essere di 100 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGs di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 50 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (**0,6 ml/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 ml. Il volume finale deve essere di 50 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 50 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (**0,5 ml/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca da infusione da 50 ml. Il volume finale

deve essere di 50 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

RoActemra è monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7.TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8.NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9.DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DELL'ULTIMO RINNOVO

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2009
Data del rinnovo più recente: 25 luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 ml.

Tocilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante, appartenente alla sottoclasse di immunoglobuline G1 (IgG1) e diretto contro i recettori dell'interleuchina-6 (IL-6) sia solubili che di membrana.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3.FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da trasparente a leggermente giallastra.

4.INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX.
- il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

In questi pazienti RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra ha dimostrato di ridurre la percentuale di progressione del danno articolare, come valutato mediante raggi X, e di migliorare le funzioni fisiche quando somministrato in associazione con metotressato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR. A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente. Occorre valutare l'idoneità del paziente all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare, nonché istruire i pazienti a riferire a un operatore sanitario la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica prima della somministrazione della dose successiva. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta alla settimana.

Sono disponibili informazioni limitate sul passaggio di un paziente dalla terapia con RoActemra formulazione endovenosa a RoActemra formulazione sottocutanea a dose fissa. Deve essere rispettato l'intervallo di somministrazione di una volta a settimana.

I pazienti che passano dalla formulazione endovenosa alla formulazione sottocutanea devono procedere alla somministrazione della prima dose sottocutanea al posto della successiva dose endovenosa programmata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

Correzioni della dose dovute ad anomalie di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

- Anormalità degli enzimi epatici

Valori di laboratorio	Azione
Da >1 a 3 volte sopra il limite di norma (Upper Limit of Normal, ULN)	<p>Modificare la dose di DMARD se appropriato.</p> <p>Per aumenti persistenti entro questo intervallo, ridurre la frequenza del dosaggio di RoActemra a un'iniezione ogni due settimane o interrompere RoActemra fino a che l'alaninaamminotransferasi (ALT) o l'aspartatoamminotransferasi (AST) non si siano normalizzate.</p> <p>Riprendere con un'iniezione settimanale o ogni due settimane, secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
Da >3 a 5 volte ULN	<p>Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a <3 volte ULN e seguire le raccomandazioni descritte sopra (da >1 a 3 volte ULN).</p> <p>Per incrementi persistenti >3 volte ULN (confermati da un test ripetuto, vedere paragrafo 4.4), sospendere RoActemra.</p>
>5 volte ULN	Sospendere RoActemra

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Nei pazienti non precedentemente trattati con RoActemra, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/l$.

Valori di laboratorio (cellule $\times 10^9/l$)	Azione
ANC >1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	<p>Interrompere la somministrazione di RoActemra.</p> <p>Quando la ANC aumenta sopra $1 \times 10^9/l$ riprendere RoActemra alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.</p>
ANC <0,5	Sospendere RoActemra

- Bassa conta piastrinica

Valori di laboratorio (cellule x 10 ³ /μl)	Azione
Da 50 a 100	Interrompere la somministrazione di RoActemra. Quando la conta piastrinica è >100 x 10 ³ /μl riprendere RoActemra alla dose di una volta ogni due settimane e aumentarla a una volta a settimana secondo quanto clinicamente appropriato.
<50	Sospendere RoActemra

Dose dimenticata

Se un paziente che sta assumendo settimanalmente RoActemra salta una iniezione sottocutanea entro 7 giorni dalla somministrazione prevista, questi deve essere istruito ad assumere direttamente la dose programmata successiva. Se un paziente che sta assumendo RoActemra a settimane alterne dimentica una iniezione sottocutanea entro 7 giorni dalla somministrazione prevista, questi deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quelle successive come programmato.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani:

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti dai 65 anni di età in poi.

Compromissione renale:

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio nei pazienti con compromissione renale lieve. RoActemra non è stato studiato in pazienti con compromissione renale da moderata a grave (vedere paragrafo 5.2). La funzionalità renale deve essere attentamente monitorata in questi pazienti.

Compromissione epatica:

RoActemra non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non si possono quindi fare raccomandazioni sul dosaggio.

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia della formulazione sottocutanea di RoActemra nei bambini da zero a meno di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

RoActemra è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi RoActemra. L'intero contenuto (0,9 ml) della siringa preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La siringa preriempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di RoActemra in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

In pazienti in terapia con agenti immunosoppressivi incluso RoActemra sono state riportate infezioni gravi e a volte fatali (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento con RoActemra non deve essere iniziato in pazienti con infezioni attive (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione di RoActemra deve essere interrotta nei pazienti che sviluppano un'infezione grave, fino a quando questa non risulti controllata (vedere paragrafo 4.8). Gli operatori sanitari devono essere cauti nel considerare l'uso di RoActemra nei pazienti con una storia di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e patologia polmonare interstiziale) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni.

Si raccomanda di attuare un monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con trattamenti biologici per l'AR da moderata a grave, poiché segni e sintomi di un'inflammatione acuta potrebbero risultare mitigati e potrebbero essere soppressi i reagenti di fase acuta. Gli effetti di tocilizumab sulla proteina C reattiva (PCR), sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione. I pazienti devono essere invitati a contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi che indichino un'infezione, in modo da consentire una rapida valutazione e l'istituzione di un trattamento adeguato.

Tubercolosi

Come raccomandato per altre terapie biologiche, prima di iniziare la terapia con RoActemra i pazienti affetti da AR devono essere sottoposti a screening per escludere un'infezione tubercolare (TB) latente. I pazienti con TB latente devono essere sottoposti a terapia antimicobatterica standard prima di assumere RoActemra. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di risultati falsi negativi dei test cutaneo della tubercolina ed ematico dell'interferone-gamma per l'infezione tubercolare, soprattutto in pazienti gravemente ammalati o immunocompromessi.

I pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se segni/sintomi (ad esempio, tosse persistente, deperimento/perdita di peso, febbre moderata), indicativi di infezione tubercolare, si verificano durante o dopo la terapia con RoActemra.

Riattivazione virale

Riattivazione virale (ad esempio virus dell'epatite B) è stata riportata durante le terapie con farmaci biologici per il trattamento dell'AR. Negli studi clinici con tocilizumab, i pazienti risultati positivi allo screening per l'epatite sono stati esclusi.

Complicanze della diverticolite

Eventi di perforazione diverticolare come complicanza di una diverticolite sono stati riportati non comunemente con RoActemra in pazienti affetti da AR (vedere paragrafo 4.8). RoActemra deve essere usato con cautela nei pazienti con una storia di ulcerazione intestinale o diverticolite. I pazienti che presentino sintomi potenzialmente indicativi di una diverticolite complicata, quali dolore addominale, emorragia e/o alterazione inspiegata degli abituali movimenti intestinali associata a febbre, devono essere valutati tempestivamente per poter identificare precocemente una diverticolite che potrebbe essere associata a perforazione gastrointestinale.

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con RoActemra sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante il precedente trattamento con tocilizumab, sebbene

abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra grave reazione di ipersensibilità, la somministrazione di RoActemra deve essere interrotta immediatamente, deve essere iniziata una terapia appropriata e tocilizumab deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

Il trattamento con RoActemra, soprattutto se somministrato in concomitanza con MTX, può associarsi a rialzi delle transaminasi epatiche; occorre quindi una certa cautela nel considerare il trattamento di pazienti con epatopatia attiva o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Rialzi delle transaminasi epatiche

Negli studi clinici sono stati osservati comunemente rialzi transitori o intermittenti, di entità da lieve a moderata, delle transaminasi epatiche durante il trattamento con RoActemra, non associati a progressione verso danno epatico (vedere paragrafo 4.8). Un aumento della frequenza di tali aumenti è stato rilevato quando RoActemra è stato somministrato in associazione con medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX). Quando clinicamente indicato, devono essere considerate ulteriori analisi della funzione epatica, inclusa la determinazione della bilirubina.

Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con RoActemra in pazienti che presentano livelli elevati di ALT o AST >1,5 volte ULN. Nei pazienti con ALT o AST al basale >5 volte ULN, il trattamento non è raccomandato.

Nei pazienti affetti da AR i livelli di ALT e AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Per le modifiche raccomandate in base alle transaminasi, vedere il paragrafo 4.2. Per incrementi di ALT o AST >3-5 volte ULN il trattamento con RoActemra deve essere interrotto.

Anormalità ematologiche

In seguito al trattamento con tocilizumab 8 mg/kg associato a MTX, si sono verificate riduzioni della conta di neutrofili e piastrine (vedere paragrafo 4.8). Ci può essere un rischio maggiore di neutropenia nei pazienti precedentemente trattati con un antagonista del TNF.

Nei pazienti non precedentemente trattati con RoActemra, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a $2 \times 10^9/l$. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento con RoActemra in pazienti che presentano una bassa conta piastrinica (cioè conta piastrinica $<100 \times 10^3/\mu l$). Nei pazienti che sviluppano una ANC $<0,5 \times 10^9/l$ o una conta piastrinica $<50 \times 10^3/\mu l$, il proseguimento del trattamento non è raccomandato.

Una neutropenia grave può essere associata ad un aumento del rischio di infezioni gravi, sebbene ad oggi non vi sia stata una chiara associazione tra la riduzione dei livelli dei neutrofili e l'insorgenza di infezioni gravi negli studi clinici con RoActemra.

Nei pazienti affetti da AR i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati 4-8 settimane dopo l'inizio della terapia e successivamente secondo gli standard di pratica clinica. Per le modifiche del dosaggio raccomandate in base alla ANC e alla conta piastrinica, vedere il paragrafo 4.2.

Parametri lipidici

Sono stati osservati rialzi nei parametri lipidici, quali colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità (LDL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e trigliceridi nei pazienti trattati con tocilizumab (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti non c'è stato un incremento dell'indice aterogenico, e l'incremento del colesterolo totale ha risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Nei pazienti affetti da AR i parametri lipidici devono essere valutati a 4-8 settimane dall'inizio della terapia con RoActemra. Per il trattamento dell'iperlipidemia, i pazienti devono essere trattati in accordo alle linee guida cliniche locali.

Disordini neurologici

I medici devono prestare attenzione alla presenza di sintomi che potenzialmente indichino l'insorgenza di disturbi da demielinizzazione centrale. Non è al momento nota la potenzialità di demielinizzazione centrale associata a RoActemra.

Neoplasie

Nei pazienti affetti da AR il rischio di neoplasie è aumentato. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie.

Vaccinazioni

Vaccini vivi e vivi attenuati non devono essere somministrati in concomitanza con RoActemra poiché non è stata stabilita la sicurezza clinica. In uno studio randomizzato in aperto, i pazienti adulti con artrite reumatoide trattati con RoActemra e MTX sono stati in grado di produrre una risposta efficace sia al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente che al vaccino tosoide del tetano, paragonabile alla risposta osservata nei pazienti trattati con solo MTX. In tutti i pazienti, prima di iniziare la terapia con RoActemra, si raccomanda di attuare il programma di vaccinazioni previsto dalle linee guida in vigore sulle vaccinazioni. L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio della terapia con RoActemra deve essere conforme alle linee guida in vigore sulle vaccinazioni in merito agli agenti immunosoppressori.

Rischio cardiovascolare

I pazienti affetti da AR presentano un rischio aumentato di disordini cardiovascolari e nel loro trattamento standard deve rientrare la gestione dei fattori di rischio (quali ipertensione, iperlipidemia).

Associazione con antagonisti del TNF

Non c'è esperienza sull'uso di RoActemra unitamente agli antagonisti del TNF o ad altri trattamenti biologici per i pazienti affetti da AR. L'uso di RoActemra non è raccomandato in associazione ad altri agenti biologici.

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere registrato (o dichiarato) chiaramente nella cartella clinica del paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

La somministrazione concomitante di una singola dose di 10 mg/kg di tocilizumab con 10-25 mg di MTX una volta a settimana non ha avuto effetti clinicamente significativi sull'esposizione a MTX.

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di MTX, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sulla clearance di tocilizumab.

L'espressione degli enzimi epatici CYP450 è soppressa dalle citochine, come la IL-6, che stimolano l'infiammazione cronica. Pertanto, l'espressione di CYP450 può essere invertita quando si introduce una potente terapia di inibizione citochinica, come tocilizumab.

Gli studi condotti *in vitro* con epatociti umani in coltura hanno dimostrato che IL-6 causa una riduzione dell'espressione degli enzimi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. Tocilizumab normalizza l'espressione di questi enzimi.

In uno studio in pazienti con AR, i livelli di simvastatina (CYP3A4) si sono ridotti del 57% una settimana dopo la somministrazione di una dose singola di tocilizumab, a livelli simili, o lievemente superiori, a quelli osservati nei volontari sani.

Quando si inizia o si interrompe la terapia con tocilizumab, i pazienti in trattamento con medicinali il cui dosaggio deve essere aggiustato su base individuale e che sono metabolizzati mediante CYP450 3A4, 1A2 o 2C9 (quali atorvastatina, bloccanti dei canali del calcio, teofillina, warfarin, fenprocumone, fenitoina, ciclosporina o benzodiazepine) devono essere monitorati, poiché potrebbe essere necessario un incremento della dose per mantenere l'effetto terapeutico. In considerazione della sua lunga emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione, l'effetto di tocilizumab sull'attività dell'enzima CYP450 può persistere per diverse settimane dopo l'interruzione della terapia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di tocilizumab in donne in gravidanza. Uno studio condotto su animali ha evidenziato un rischio aumentato di aborto spontaneo/morte embrio-fetale a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

RoActemra non deve essere usato in gravidanza se non in caso di assoluta necessità.

Allattamento

Non è noto se tocilizumab sia escreto nel latte materno. L'escrezione di tocilizumab nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con RoActemra deve basarsi sulla valutazione del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con RoActemra per la donna.

Fertilità

I dati non-clinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

RoActemra ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8, capogiri).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le ADR più comunemente riportate (verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con DMARD) sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

Le più gravi reazioni avverse sono state infezioni gravi, complicanze della diverticolite e reazioni di ipersensibilità.

Uso endovenoso

La sicurezza di tocilizumab è stata studiata in 4 studi clinici controllati con placebo (studi II, III, IV e V), 1 studio controllato con MTX (studio I) e nella loro fase di estensione (vedere paragrafo 5.1).

Il periodo di doppio cieco controllato è stato di 6 mesi in 4 studi (studi I, III, IV e V) ed è durato 2 anni in uno studio (studio II). Negli studi controllati in doppio cieco, 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 4 mg/kg in associazione con MTX, 1.870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in associazione con MTX o altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab in monoterapia alla dose di 8 mg/kg.

La popolazione esposta a lungo termine include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab durante gli studi, o nel periodo di doppio cieco controllato o nella fase di estensione in aperto. Dei 4.009 pazienti in questa popolazione, 3.577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3.296 per almeno un anno, 2.806 per almeno 2 anni e 1.222 per tre anni.

Sintesi in forma tabellare delle reazioni avverse

Le ADR elencate nella Tabella 1 sono presentate per classe sistemico-organica e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o molto rara ($< 1/10.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Sintesi delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AR trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX o altri DMARD nel periodo di doppio cieco controllato

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia	
Patologie endocrine			Ipotiroidismo
Patologie dell'occhio		Congiuntivite	
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazioni orali, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità, reazioni correlate al sito di iniezione	
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite
Esami diagnostici		Aumento delle transaminasi epatiche, aumento del peso corporeo, aumento della bilirubina totale*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri	
Patologie renali			Litiasi renale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito, orticaria	
Patologie vascolari		Ipertensione	

*Include aumenti raccolti nelle analisi di laboratorio abituali (vedere testo riportato sotto)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Negli studi controllati a 6 mesi, la frequenza di infezioni di tutti i tipi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con un DMARD è stata di 127 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 112 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni associate all'utilizzo di RoActemra è stata di 108 eventi ogni 100 anni-paziente.

Negli studi clinici controllati a sei mesi, la frequenza di infezioni gravi riferite con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con DMARD è stata di 5,3 eventi ogni 100 anni-paziente rispetto a 3,9 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nello studio sulla monoterapia, la frequenza di infezioni gravi è stata di 3,6 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con tocilizuamb e di 1,5 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con MTX.

Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di infezioni gravi (batteriche, virali e fungine) è stata di 4,7 eventi ogni 100 anni-paziente. Tra le infezioni gravi riferite, alcune con esito fatale, vi sono state tubercolosi attiva, che si poteva presentare con malattia intrapolmonare o extrapolmonare, infezioni polmonari invasive, incluse la candidosi, l'aspergillosi, la coccidioidomicosi e la pneumocistosi, polmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi e artrite batterica. Sono stati riferiti casi di infezioni opportunistiche.

Patologia polmonare interstiziale

La funzionalità polmonare compromessa può aumentare il rischio di sviluppare infezioni. Vi sono state segnalazioni post-marketing di patologie polmonari interstiziali (incluse polmonite e fibrosi polmonare), alcune delle quali con esito fatale.

Perforazione gastrointestinale

Durante gli studi clinici controllati a 6 mesi, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,26 eventi per 100 anni-paziente in corso di terapia con tocilizumab. Nella popolazione esposta a lungo termine, la frequenza complessiva di perforazione gastrointestinale è stata di 0,28 eventi per 100 anni-paziente. I casi di perforazione gastrointestinale con tocilizumab sono stati principalmente riportati come complicanze della diverticolite, tra cui peritonite purulenta generalizzata, perforazione del tratto gastrointestinale inferiore, fistole e ascessi.

Reazioni all'infusione

Negli studi clinici controllati a sei mesi, eventi avversi associati all'infusione (eventi selezionati verificatisi durante l'infusione o entro 24 ore dall'infusione) sono stati riferiti dal 6,9% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD e dal 5,1% dei pazienti del gruppo trattato con placebo più DMARD. Gli eventi rilevati durante l'infusione sono stati principalmente episodi di ipertensione; gli eventi rilevati entro 24 ore dalla fine dell'infusione sono stati cefalea e reazioni cutanee (rash, orticaria). Tali eventi non hanno determinato limitazioni al trattamento.

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4.009, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4.009 (1,4%) trattati con tocilizumab nel corso degli studi clinici controllati e in aperto. Tali reazioni sono state osservate generalmente dalla seconda alla quinta infusione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.4). Dopo la registrazione del prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con tocilizumab e.v. (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Un totale di 2.876 pazienti sono stati analizzati per rilevare anticorpi anti-tocilizumab negli studi clinici controllati a sei mesi. Dei 46 pazienti (1,6%) che hanno sviluppato anticorpi anti-tocilizumab, 6 hanno avuto una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa che in 5 casi ha portato alla

sospensione definitiva del trattamento. Trenta pazienti (1,1%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si è verificata nel 3,4% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a <0,1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Nella metà circa dei pazienti nei quali si è riscontrata una ANC $<1 \times 10^9/l$ tale rilevazione è avvenuta nell'arco di 8 settimane dall'inizio della terapia. Riduzioni al di sotto di $0,5 \times 10^9/l$ sono state riportate nello 0,3% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD. Sono state riportate infezioni associate a neutropenia.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta dei neutrofili sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Piastrine

Negli studi controllati a sei mesi, una riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu l$ si è verificata nell'1,7% dei pazienti del gruppo trattato con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg più DMARD rispetto a <1% dei pazienti trattati con placebo più DMARD. Tali riduzioni si sono manifestate senza correlazione con eventi emorragici.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza della riduzione della conta delle piastrine sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Nella fase successiva alla commercializzazione sono emerse segnalazioni molto rare di pancitopenia.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati a sei mesi, aumenti transitori di ALT/AST >3 volte ULN sono stati osservati nel 2,1% dei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al 4,9% dei pazienti trattati con MTX e nel 6,5% dei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab più DMARD rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con l'associazione placebo più DMARD.

L'aggiunta di medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX) a tocilizumab in monoterapia ha determinato una maggiore frequenza di tali aumenti. Aumenti di ALT/AST >5 volte ULN sono stati osservati nello 0,7% dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati con tocilizumab più DMARD, la maggior parte dei quali ha dovuto sospendere definitivamente il trattamento con tocilizumab. Tali rialzi non erano associati ad un aumento clinicamente rilevante della bilirubina diretta, né a evidenza clinica di epatite o di compromissione epatica. Durante il periodo di doppio cieco controllato, l'incidenza di bilirubina indiretta più alta rispetto al limite superiore del valore normale, rilevata come parametro di laboratorio abituale, è del 6,2% nei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab + DMARD. Un totale di 5,8% dei pazienti ha sperimentato un aumento della bilirubina indiretta da >1 a 2 x ULN e lo 0,4% ha avuto un rialzo di >2 x ULN.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli aumenti delle ALT/AST sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Parametri lipidici

Negli studi clinici controllati a sei mesi, sono stati riportati comunemente incrementi dei parametri lipidici quali colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e/o colesterolo HDL. Mediante analisi di laboratorio abituali, è stato osservato che approssimativamente il 24% dei pazienti che hanno ricevuto RoActemra negli studi clinici hanno sperimentato incrementi sostenuti nel colesterolo totale $\geq 6,2$ mmol/l, con un 15% che ha sperimentato incrementi sostenuti dell'LDL fino a $\geq 4,1$ mmol/l. Gli incrementi dei parametri lipidici hanno risposto al trattamento con agenti ipolipemizzanti.

Durante il periodo di doppio cieco controllato e nella fase di esposizione a lungo termine, il grado e l'incidenza degli incrementi dei parametri lipidici sono rimasti invariati rispetto a quanto è stato osservato negli studi controllati a sei mesi.

Neoplasie

I dati clinici disponibili sono insufficienti per valutare la potenziale incidenza di neoplasie successivamente all'esposizione a tocilizumab. Sono in corso valutazioni sulla sicurezza a lungo termine.

Reazioni cutanee

Nell'utilizzo post-marketing sono state riportate segnalazioni molto rare di Sindrome di Stevens-Johnson.

Uso sottocutaneo

La sicurezza di tocilizumab s.c. nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab 162 mg somministrato per via sottocutanea ogni settimana rispetto a tocilizumab 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1.262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con tocilizumab s.c. erano in linea con il profilo già noto di sicurezza di tocilizumab e.v. e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1). Nel braccio s.c. è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nel braccio e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Durante la fase controllata di 6 mesi, nello studio SC-I la frequenza delle reazioni correlate al sito di iniezione è risultata pari al 10,1% (64/631) e al 2,4% (15/631) rispettivamente per le iniezioni settimanali di tocilizumab s.c. e di placebo s.c. (gruppo e.v.). Tali reazioni (comprendenti eritema, prurito, dolore ed ematoma) sono state di gravità da lieve a moderata. Per la maggior parte si sono risolte senza ricorrere ad alcun trattamento e per nessuna di queste si è resa necessaria l'interruzione del farmaco.

Immunogenicità

Durante la fase controllata di 6 mesi, nello studio SC-I un totale di 625 pazienti trattati con tocilizumab 162 mg ogni settimana è stato analizzato per rilevare anticorpi anti-tocilizumab. Dei 5 pazienti (0,8%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-tocilizumab, tutti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-tocilizumab. Un paziente è risultato positivo al test per l'isotipo IgE (0,2%).

Durante la fase controllata di 6 mesi, nello studio SC-II un totale di 434 pazienti trattati con tocilizumab 162 mg a settimane alterne è stato analizzato per rilevare anticorpi anti-tocilizumab. Dei 7 pazienti (1,6%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-tocilizumab, sei (1,4%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-tocilizumab. Quattro pazienti sono risultati positivi al test per l'isotipo IgE (0,9%).

Non è stata osservata alcuna correlazione tra lo sviluppo degli anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato a 6 mesi con tocilizumab, una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ si è verificata nel 2,9% dei pazienti in trattamento con la dose s.c. settimanale.

Non è emersa una chiara associazione tra le riduzioni della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/l$ e il verificarsi di infezioni gravi.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato a 6 mesi con tocilizumab, in nessuno dei pazienti in trattamento con la dose s.c. settimanale si è verificata una riduzione della conta piastrinica pari o al di sotto di $50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato a 6 mesi con tocilizumab, si sono verificati aumenti di ALT e AST pari o superiori a 3 volte sopra il limite di norma (ULN) rispettivamente nel 6,5% e nell'1,4% dei pazienti in trattamento con la dose s.c. settimanale.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato a 6 mesi con tocilizumab, il 19% dei pazienti ha presentato rialzi sostenuti nel colesterolo totale superiori a 6,2 mmol/l (240 mg/dl), con un 9% in trattamento con la dose s.c. settimanale che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL pari o superiore a 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I dati disponibili sul sovradosaggio di RoActemra sono limitati. È stato riportato un caso di sovradosaggio accidentale, nel quale un paziente affetto da mieloma multiplo ha ricevuto una singola dose da 40 mg/kg per via endovenosa. Non sono state osservate reazioni avverse.

Nei volontari sani che hanno ricevuto una dose singola fino a 28 mg/kg non sono state osservate gravi reazioni avverse, benché si sia osservata una neutropenia dose-limitante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori di interleuchine; codice ATC: L04AC07.

Meccanismo d'azione

Tocilizumab si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL-6R). Tocilizumab ha dimostrato di inibire i segnali mediati da sIL-6R e mIL-6R. IL-6 è una citochina proinfiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti. IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici su tocilizumab sono state osservate rapide riduzioni dei livelli di proteina C reattiva (PCR), della velocità di sedimentazione degli eritrociti (VES) e della amiloide A sierica (SAA). In linea con l'effetto sui reagenti di fase acuta, il trattamento con tocilizumab si è associato a una riduzione della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Sono stati osservati incrementi dei livelli di emoglobina, dovuti alla riduzione determinata da tocilizumab degli effetti mediati da IL-6 sulla produzione di epidina con aumento della disponibilità di ferro. Nei pazienti trattati con tocilizumab, già alla settimana 2 sono state rilevate riduzioni dei livelli della PCR all'interno dell'intervallo di normalità, che si sono poi mantenute durante il trattamento.

Nei soggetti sani che hanno ricevuto tocilizumab in dosi da 2 a 28 mg/kg per via endovenosa e da 81 a 162 mg per via sottocutanea, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 2 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Successivamente i neutrofili sono tornati verso i livelli del basale in modo dose dipendente. I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno manifestato una diminuzione simile (rispetto ai soggetti sani) della conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.8).

Uso endovenoso

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab nel ridurre segni e sintomi dell'AR è stata valutata in cinque studi multicentrici randomizzati e in doppio cieco. Gli studi I-V hanno arruolato pazienti di età ≥ 18 anni affetti da AR attiva diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e che presentavano almeno otto articolazioni dolenti e sei articolazioni tumefatte al basale.

Nello studio I, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in monoterapia. Negli studi II, III e V, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione con MTX versus placebo e MTX. Nello studio IV, tocilizumab è stato somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane in associazione con altri DMARD versus placebo e altri DMARD. L'endpoint primario di ciascuno dei cinque studi è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 24.

Lo studio I ha valutato 673 pazienti non trattati con MTX nei sei mesi precedenti la randomizzazione e che non avevano interrotto il precedente trattamento con MTX a causa di effetti tossici di rilievo clinico o assenza di risposta. La maggior parte dei pazienti (67%) era naïve al MTX. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab sono state somministrate ogni quattro settimane in monoterapia. Il gruppo di confronto è stato trattato a cadenza settimanale con MTX (con titolazione della dose da 7,5 mg fino a un massimo di 20 mg a settimana per un periodo di otto settimane).

Lo studio II, uno studio della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1.196 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate in cieco ogni quattro settimane per 52 settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana). Dopo 52 settimane, tutti i pazienti potevano ricevere il trattamento in aperto con tocilizumab 8 mg/kg. Tra i pazienti che hanno completato lo studio e che sono stati inizialmente randomizzati a placebo + MTX, l'86% ha ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in aperto nel corso del secondo anno. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. Alla settimana 52 e alla settimana 104 gli endpoint coprimari sono stati la prevenzione del danno articolare e il miglioramento della funzione fisica.

Lo studio III ha valutato 623 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 a 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Lo studio IV ha valutato 1.220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di DMARD.

Lo studio V ha valutato 499 pazienti con risposta clinica inadeguata o intolleranza a una o più terapie con antagonisti del TNF. La terapia con antagonista del TNF è stata interrotta prima della randomizzazione. Dosi di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana).

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (tabella 2). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

L'effetto del trattamento sui pazienti è stato simile a prescindere da stato del fattore reumatoide, età, sesso, razza, numero di trattamenti precedenti o stato della malattia. L'insorgenza dell'effetto è stata rapida (già alla settimana 2) e l'entità della risposta ha continuato a migliorare con il proseguimento del trattamento. Risposte durevoli e continuative sono state osservate per più di 3 anni negli studi di estensione in aperto da I a V in atto.

Nei pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg sono stati notati miglioramenti significativi in tutte le singole componenti della risposta ACR, incluse le seguenti: conta delle articolazioni dolenti e tumefatte; valutazione globale di paziente e medico; punteggi dell'indice di invalidità; valutazione del dolore e PCR rispetto ai pazienti trattati con placebo più MTX o altri DMARD in tutti gli studi.

I pazienti degli studi da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5-6,8. Riduzioni significative nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 sono state osservate nei pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti di controllo (1,3-2,1). La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 (DAS28 <2,6) era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto tocilizumab (28-34%) rispetto all'1-12% dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello studio II, il 65% dei pazienti ha raggiunto un DAS28 <2,6 alla settimana 104 rispetto al 48% dei pazienti alla settimana 52 e al 33% dei pazienti alla settimana 24.

In un'analisi di dati accorpati degli studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 50 e 70 è stata significativamente maggiore (rispettivamente 59% vs. 50%; 37% vs. 27%; 18% vs. 11%) nel gruppo trattato con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto al gruppo trattato con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,03$). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una remissione in base al criterio DAS28 (DAS28 <2,6) è stata significativamente maggiore (rispettivamente 31% vs. 16%) nei pazienti trattati con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ($p < 0,0001$).

Tabella 2. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo / MTX / DMARD (% di pazienti)

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

TCZ - Tocilizumab
 MTX - Metotressato
 PBO - Placebo
 DMARD - Farmaco antireumatico modificante la malattia
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Risposta clinica maggiore

Dopo due anni di trattamento con tocilizumab più MTX, il 14% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica maggiore (mantenimento della risposta ACR 70 per 24 settimane o più).

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con tocilizumab si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (tabella 3).

Nella fase di estensione in aperto dello studio II, l'inibizione della progressione del danno articolare nei pazienti trattati con tocilizumab più MTX si è mantenuta nel secondo anno di trattamento. Alla settimana 104, la media di variazione dal basale del punteggio totale Sharp-Genant è stata significativamente più bassa per i pazienti randomizzati a tocilizumab 8 mg/kg più MTX ($p < 0,0001$) rispetto ai pazienti randomizzati a placebo più MTX.

Tabella 3. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

	PBO + MTX (+TCZ dalla settimana 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Punteggio totale Sharp-Genant	1,13	0,29*
Punteggio erosione	0,71	0,17*
Punteggio JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Restringimento dello spazio articolare

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

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

Dopo 1 anno di trattamento con tocilizumab + MTX, 85% dei pazienti (n=348) non ha avuto progressione del danno articolare strutturale, come definito dal cambiamento nel punteggio totale di Sharp di zero o meno, rispetto al 67% dei pazienti trattati con placebo più MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Questo dato rimane costante nei 2 anni di trattamento (83%; n=353). Il 93% dei pazienti (n=271) non ha avuto progressione del danno articolare tra la settimana 52 e la settimana 104.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

I pazienti trattati con tocilizumab hanno riportato un miglioramento in tutti gli esiti riferiti dal paziente (questionari: Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI, Short Form-36 e Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Miglioramenti statisticamente significativi nei punteggi dell'HAQ-DI sono stati osservati nei pazienti trattati con RoActemra rispetto ai pazienti trattati con DMARD. Durante il periodo in aperto dello studio II, il miglioramento della funzione fisica si è mantenuto fino ai 2 anni. Alla settimana 52, il cambiamento medio di HAQ-DI è stato -0,58 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX rispetto a -0,39 nel gruppo placebo + MTX. Il cambiamento medio di HAQ-DI si è mantenuto costante alla settimana 104 nel gruppo di tocilizumab 8 mg/kg più MTX (-0,61).

Livelli dell'emoglobina

Miglioramenti statisticamente significativi dei livelli di emoglobina sono stati osservati con tocilizumab rispetto ai DMARD ($p < 0,0001$) alla settimana 24. I livelli medi di emoglobina sono aumentati entro la settimana 2 e si sono mantenuti nell'intervallo di normalità fino alla settimana 24.

Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

Lo studio VI (WA19924), uno studio clinico in doppio cieco di 24 settimane che ha confrontato la monoterapia di tocilizumab con la monoterapia di adalimumab, ha coinvolto 326 pazienti affetti da AR intolleranti al MTX o per i quali il trattamento continuato con MTX era considerato inappropriato (compresi pazienti con risposta inadeguata a MTX). I pazienti nel braccio tocilizumab hanno ricevuto una infusione endovenosa (EV) di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute (SC) di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione di adalimumab SC (40 mg) q2w ed un'infusione EV di placebo q4w.

Un effetto superiore del trattamento statisticamente significativo è stato osservato in favore di tocilizumab rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'endpoint primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli endpoint secondari (Tabella 4).

Tabella 4: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-valore ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Endpoint secondari - Percentuale di risposte alla settimana 24 ^(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
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ail valore (p) di significatività è aggiustato per regione e durata dell'AR per tutti gli endpoint e inoltre per il valore basale per tutti gli endpoint continui.

^b per i dati mancanti è stato imputata la mancata risposta. La molteplicità è stata controllata utilizzando la procedura Bonferroni-Holm

Il profilo clinico complessivo degli eventi avversi è risultato simile fra tocilizumab ed adalimumab. La proporzione di pazienti con eventi avversi gravi era bilanciata fra i gruppi di trattamento (tocilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). I tipi di reazioni avverse al farmaco nel braccio trattato con tocilizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab e le reazioni avverse al farmaco sono state riportate con una frequenza simile rispetto alla Tabella 1. Una più alta incidenza di infezioni e infestazioni è stata riportata nel braccio trattato con tocilizumab (48% vs 42%), senza differenze nell'incidenza di infezioni gravi (3,1%). Entrambi i trattamenti in studio hanno indotto il medesimo schema di variazione nei parametri di sicurezza di laboratorio (riduzioni della conta dei neutrofili e delle piastrine, aumenti per ALT, AST e lipidi), tuttavia l'ampiezza della variazione e la frequenza di anomalie marcate era più alta con tocilizumab in confronto ad adalimumab. Quattro pazienti (2,5%) nel gruppo tocilizumab e due pazienti (1,2%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato riduzioni della conta dei neutrofili di grado 3 o 4 CTC. Undici pazienti (6,8%) nel gruppo tocilizumab e cinque pazienti (3,1%) nel gruppo adalimumab hanno manifestato aumenti dell'ALT di grado 2 CTC o superiore. L'incremento medio di LDL dal basale era 0,64 mmol/L (25 mg/dL) per i pazienti del braccio tocilizumab e 0,19 mmol/L (7 mg/dL) per i pazienti del gruppo adalimumab. La sicurezza osservata nel braccio tocilizumab era in linea con il profilo già noto di sicurezza di tocilizumab e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1).

Uso sottocutaneo

Efficacia clinica

L'efficacia di tocilizumab per via sottocutanea nel ridurre segni e sintomi dell'AR e la risposta radiografica sono state valutate in due studi multicentrici randomizzati, controllati e in doppio cieco. Per lo studio I (SC-I) i pazienti dovevano essere di età >18 anni, affetti da AR attiva da moderata a grave diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e presentare almeno 4 articolazioni dolenti e 4 articolazioni tumefatte al basale. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. Per lo studio II (SC-II) i pazienti dovevano essere di età >18 anni, affetti da AR attiva da moderata a grave diagnosticata in base ai criteri dell'ACR e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale.

Il passaggio dalla formulazione endovenosa con dose di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane alla formulazione sottocutanea con dose di 162 mg a settimane alterne comporta un'alterazione dell'esposizione al farmaco nel paziente. Benché il grado vari in funzione del peso corporeo del paziente (aumento nei pazienti con peso corporeo ridotto e diminuzione nei pazienti con peso corporeo elevato), l'esito clinico è coerente con quello osservato nei pazienti trattati per via endovenosa.

Risposta clinica

Lo studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva moderata o grave con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20% circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello studio SC-I 1.262 pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea ogni settimana o con 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario nello studio è stata la differenza nella percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20 alla settimana 24. I risultati dello studio sono illustrati nella Tabella 5.

Tabella 5. Risposte ACR nello studio SC-I (% di pazienti) alla settimana 24.

	SC-I ^a	
	TCZ SC 162 mg ogni settimana + DMARD N=558	TCZ EV 8 mg/kg + DMARD N=537
ACR20 Settimana 24	69,4%	73,4%
Differenza ponderata (IC al 95%)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 Settimana 24	47,0%	48,6%
Differenza ponderata (IC al 95%)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 Settimana 24	24,0%	27,9%
Differenza ponderata (IC al 95%)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = popolazione per protocollo

I pazienti dello studio SC-I hanno presentato un Punteggio medio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,6 e 6,7 rispettivamente nel braccio s.c. e nel braccio e.v. Alla settimana 24 è stata osservata una riduzione significativa nel DAS28 rispetto ai valori basali (miglioramento medio) di 3,5 in entrambi i bracci di trattamento e una percentuale sovrapponibile di pazienti ha raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 (DAS28 <2,6) nel braccio s.c. (38,4%) e nel braccio e.v. (36,9%).

Risposta radiografica

La risposta radiografica associata a tocilizumab somministrato per via sottocutanea è stata valutata in uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico condotto su pazienti affetti da AR attiva (SC-II). Lo studio SC-II ha valutato pazienti affetti da AR attiva moderata o grave con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20% circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. I pazienti dovevano essere di età >18 anni, affetti da AR attiva diagnosticata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) e presentare almeno 8 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte al basale. Nello studio SC-II 656 pazienti sono stati randomizzati 2:1 al trattamento con tocilizumab 162 mg s.c. a settimane alterne o con placebo in associazione a DMARD non biologici.

Nello studio SC-II l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione rispetto ai valori basali del punteggio totale medio di Sharp (mTSS) modificato secondo van der Heijde. Alla settimana 24 nei pazienti trattati con tocilizumab s.c. è stata riscontrata l'inibizione del danno strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (mTSS di 0,62 vs. 1,23, p=0,0149 [test di van Elteren]). Questi risultati risultano coerenti con quelli osservati nei pazienti trattati con tocilizumab per via endovenosa.

Nello studio SC-II, alla settimana 24, i pazienti trattati con tocilizumab s.c. a settimane alterne hanno conseguito una risposta ACR 20 del 60,9%, ACR 50 del 39,8% e ACR 70 del 19,7% rispetto ai pazienti trattati con placebo che hanno conseguito una risposta ACR 20 del 31,5%, ACR 50 del 12,3% e ACR 70 del 5,0%. I pazienti presentavano un punteggio DAS28 medio al basale di 6,7 nel braccio s.c. e di 6,6 nel braccio placebo. Alla settimana 24 si è osservata una riduzione significativa nel punteggio DAS28 rispetto ai valori basali di 3,1 nel braccio s.c. e di 1,7 nel braccio placebo; inoltre, il punteggio DAS28 <2,6 è stato riscontrato nel 32,0% dei pazienti nel braccio s.c. e nel 4,0% dei pazienti nel braccio placebo.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

Nello studio SC-I la riduzione media dei punteggi relativi al questionario HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è stata pari a 0,6 sia nel braccio s.c. sia nel braccio e.v. La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo nei punteggi dell'HAQ-DI alla settimana 24 (variazione dal basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata inoltre sovrapponibile nel braccio s.c. (65,2%) rispetto al braccio e.v. (67,4%), con una differenza ponderata nelle percentuali di -2,3% (IC al 95% - 8,1; 3,4). Per quanto riguarda il questionario SF-36, la variazione media alla settimana 24 dal basale per il punteggio della componente mentale è stata di 6,22 per il braccio s.c. e 6,54 per il braccio e.v.; inoltre, tale variazione è risultata simile per il punteggio della componente fisica con 9,49 per il braccio s.c. e 9,65 per il braccio e.v.

Nello studio SC-II la riduzione media dei punteggi relativi al questionario HAQ-DI dal basale alla settimana 24 è risultata significativamente maggiore per i pazienti trattati con tocilizumab s.c. a settimane alterne (0,4) rispetto al placebo (0,3). La percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo nei punteggi dell'HAQ-DI alla settimana 24 (variazione dal basale di $\geq 0,3$ unità) è risultata superiore per tocilizumab s.c. a settimane alterne (58%) rispetto al placebo (46,8%). Il punteggio relativo al questionario SF-36 (variazione media nei punteggi della componente mentale e fisica) è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con tocilizumab s.c. (6,5 e 5,3) rispetto al placebo (3,8 e 2,9).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi condotti con RoActemra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'artrite idiopatica cronica (compresa artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica e artrite idiopatica giovanile). Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uso endovenoso

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3.552 pazienti affetti da AR, trattati con un'infusione da un'ora di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab ogni 4 settimane per 24 settimane o con 162 mg di tocilizumab somministrato per via sottocutanea o una volta alla settimana o ogni due settimane per 24 settimane.

I seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS) sono stati stimati per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab somministrata ogni 4 settimane: stato stazionario dell'area sotto la curva (AUC) = 38000 ± 13000 h· μ g/ml, concentrazione di valle (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml e concentrazione massima (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml; i tassi di accumulo relativi ad AUC e C_{max} sono stati minimi, rispettivamente di 1,32 e 1,09. Il tasso di accumulo è stato maggiore per la C_{min} (2,49), risultato atteso in base al contributo della clearance non lineare alle concentrazioni più basse. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo la prima somministrazione per la C_{max} e dopo 8 e 20 settimane per AUC e C_{min} rispettivamente. L'AUC, C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono aumentate con l'aumentare del peso corporeo. Ad un peso corporeo ≥ 100 kg, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC, C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono stati rispettivamente 50000 ± 16800 μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml e $226 \pm 50,3$ μ g/ml, che sono superiori ai valori medi di esposizione per la popolazione di pazienti (cioè tutti i pesi corporei) riportati di seguito. La curva dose-risposta per tocilizumab si appiattisce ad una esposizione più alta, determinando un aumento di efficacia più piccolo rispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab così che aumenti clinicamente rilevanti dell'efficacia non

siano stati dimostrati in pazienti trattati con tocilizumab >800 mg. Pertanto, una dose di tocilizumab >800 mg per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Nei pazienti con AR il volume centrale di distribuzione era 3,72 l, il volume periferico di distribuzione era 3,35 l, con un risultante volume di distribuzione allo stato stazionario di 7,07 l.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due fasi. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 9,5 ml/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

Il $t_{1/2}$ di tocilizumab è risultato dipendente dalla concentrazione. Allo stato stazionario, dopo la somministrazione di una dose di 8 mg/kg ogni 4 settimane, il $t_{1/2}$ effettivo si è ridotto di pari passo con le concentrazioni, e con un intervallo di somministrazione compreso tra i 18 e i 6 giorni.

Linearità

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Si è osservato un incremento più che proporzionale alla dose della AUC e della C_{min} per dosi di 4 e 8 mg/kg ogni 4 settimane. La C_{max} è cresciuta proporzionalmente alla dose. Allo stato stazionario, le AUC e C_{min} previste erano 3,2 e 30 volte più elevate con 8 mg/kg rispetto a 4 mg/kg rispettivamente.

Uso sottocutaneo

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3.552 pazienti affetti da AR, trattati con 162 mg s.c. ogni settimana, 162 mg s.c. ogni due settimane e o 4 o 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane per 24 settimane.

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni settimana, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC_{1 sett}, C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g}/\text{ml}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{min} , e C_{max} sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30 e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C_{min} e C_{max} .

Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata a settimane alterne, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell'AUC_{2 sett}, C_{min} e C_{max} di tocilizumab sono stati rispettivamente $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g}/\text{ml}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{min} , e C_{max} sono stati rispettivamente di 2,67, 6,02 e 2,12. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC e C_{min} , e dopo 10 settimane per la C_{max} .

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti affetti da AR, il tempo di raggiungimento del picco di concentrazione serica del tocilizumab è stato pari a 2,8 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata del 79%.

Eliminazione

Per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, allo stato stazionario il $t_{1/2}$ apparente dipendente dalla concentrazione è pari a fino 12 giorni per la dose da 162 mg ogni settimana e 5 giorni per la dose da 162 mg a settimane alterne nei pazienti affetti da AR.

Popolazioni particolari

Compromissione renale: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab. La maggior parte dei pazienti inclusi nell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una lieve alterazione della funzione renale. Una lieve alterazione della funzione renale (clearance della creatinina secondo il metodo Cockcroft-Gault <80 ml/min e ≥ 50 ml/min) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Compromissione epatica: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione epatica compromessa sulla farmacocinetica di tocilizumab.

Età, genere ed etnia: le analisi di farmacocinetica di popolazione effettuate su pazienti adulti affetti da AR hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità con tocilizumab in quanto non si ritiene che gli anticorpi monoclonali IgG1 abbiano un potenziale carcinogenico intrinseco.

I dati non-clinici disponibili hanno dimostrato l'effetto di IL-6 sulla progressione tumorale e sulla resistenza all'apoptosi di diverse tipologie tumorali. Questi dati non suggeriscono un rischio rilevante per l'instaurarsi e il progredire di una neoplasia nel corso della terapia con tocilizumab. Inoltre, non sono state osservate lesioni proliferative in uno studio di tossicità cronica della durata di 6 mesi effettuato nelle scimmie cynomolgus o su topi privi di IL-6.

I dati non-clinici disponibili non indicano un effetto sulla fertilità del trattamento con tocilizumab. Non sono stati osservati effetti sugli organi attivi del sistema endocrino o dell'apparato riproduttivo in uno studio di tossicità cronica effettuato su scimmie cynomolgus e le potenzialità riproduttive non sono state alterate in topi privi di IL-6. Tocilizumab somministrato a scimmie cynomolgus nella prima fase della gestazione non ha dimostrato di determinare alcun effetto nocivo diretto o indiretto sulla gravidanza o sullo sviluppo embrio-fetale. Con un'esposizione sistemica elevata (>100 volte l'esposizione nell'uomo) è stato tuttavia registrato un lieve incremento del tasso di aborto/morte embrio-fetale nel gruppo trattato con la dose elevata di 50 mg/kg/die rispetto ai gruppi placebo e a basse dosi. Sebbene IL-6 non sembri rappresentare una citochina fondamentale per la crescita fetale o per il controllo immunologico dell'interfaccia materno-fetale, non può essere esclusa una correlazione tra questo risultato e tocilizumab.

Il trattamento con un analogo murino non ha comportato effetti tossici nei topi giovani. In particolare, non è stata osservata alcuna compromissione della crescita scheletrica, della funzione immunitaria e della maturazione sessuale.

Il profilo non-clinico di sicurezza di tocilizumab valutato nelle scimmie cynomolgus non suggerisce l'esistenza di differenze tra la via di somministrazione endovenosa e quella sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
L-arginina
L-arginina cloridrato
L-metionina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

Una volta tolto dal frigorifero, RoActemra deve essere somministrato entro 8 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione in 0,9 ml in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso. La siringa è chiusa da un manicotto di sicurezza rigido per l'ago (guarnizione elastomerica di tenuta con involucri in polipropilene) e da un tappo a stantuffo (gomma butilica rivestita in fluororesina).

Confezioni da 4 siringhe preriempite e confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite. E' probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

RoActemra è fornito in una siringa preriempita monouso con un dispositivo di sicurezza per l'ago. Prima di iniettare RoActemra, una volta tolta la siringa preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (tra 18°C e 28°C) attendendo per 25-30 minuti. La siringa non deve essere agitata. Una volta rimosso il cappuccio la somministrazione dell'iniezione deve essere iniziata entro 5 minuti, per evitare che il farmaco si secchi e blocchi l'ago. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa pre-riempita.

Se dopo l'inserimento dell'ago non è possibile spingere lo stantuffo, è necessario gettare la siringa pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa pre-riempita.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal leggermente giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di RoActemra in siringa preriempita sono fornite nel foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DATA DELL'ULTIMO RINNOVO

16 gennaio 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara Kogyodanchi
Utsunomiya City
Tochigi, 321-3231
Giappone

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

L' RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta della Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito di nuove informazioni che possono portare ad un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un pacchetto educativo per le indicazioni terapeutiche AR, AIGs e AIGp, indirizzato a tutti i medici che possono prescrivere/usare RoActemra, contenente quanto segue:

- Pacchetto Informativo per il medico
- Pacchetto Informativo per l'infermiere
- Pacchetto Informativo per il paziente

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo, insieme ad un programma di comunicazione, con l'autorità competente nazionale prima della distribuzione del materiale educativo stesso.

Il Pacchetto Informativo per il medico deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- I calcoli per il dosaggio (pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp), la preparazione dell'infusione e la velocità di somministrazione
- Il rischio di infezioni gravi
 - Il prodotto non deve essere dato a pazienti con infezione attiva o sospetta
 - Il prodotto può diminuire i segni e i sintomi di infezione acuta, ritardandone la diagnosi
- Reazioni all'iniezione/infusione gravi e loro gestione
- Reazioni di ipersensibilità gravi e loro gestione
- Rischio di perforazioni gastrointestinali, specialmente in pazienti con storia di diverticolite o ulcere intestinali
- Segnalazione delle reazioni avverse gravi al farmaco
- Il pacchetto informativo per il paziente (che deve essere dato ai pazienti dal medico)
- Diagnosi di Sindrome da Attivazione Macrofagica nei pazienti affetti da AIGs
- Raccomandazioni per l'interruzioni del dosaggio nei pazienti affetti da AIGs e AIGp

Il Pacchetto Informativo per l'infermiere deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Prevenzione degli errori medici e delle reazioni da iniezione/infusione
- Preparazione dell'iniezione/ infusione
- Velocità dell'infusione
- Monitoraggio del paziente per le reazioni da iniezione/ infusione
- Segnalazione delle reazioni avverse gravi

Il Pacchetto Informativo per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglio illustrativo (con le istruzioni per l'uso sottocutaneo)
- Scheda di Allerta per il Paziente
- riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire.
- riferimento al rischio che i pazienti che assumono RoActemra possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate.
- riferimento al rischio di reazioni allergiche.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Tocilizumab

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab.

3.ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, saccarosio, fosfato disodico dodecaidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4.FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
80 mg/4 ml
1 flaconcino da 4 ml
4 flaconcini da 4 ml

5.MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6.AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7.ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8.DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Tocilizumab

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab.

3.ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, saccarosio, fosfato disodico dodecaidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4.FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
200 mg/10 ml
1 flaconcino da 10 ml
4 flaconcini da 10 ml

5.MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6.AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7.ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8.DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione
Tocilizumab

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flaconcino contiene 400 mg di Tocilizumab.

3.ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: polisorbato 80, saccarosio, fosfato disodico dodecaidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4.FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
400 mg/20 ml
1 flaconcino da 20 ml
4 flaconcini da 20 ml

5.MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione endovenosa dopo diluizione
Il prodotto diluito deve essere usato immediatamente
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6.AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7.ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8.DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Tocilizumab

2.COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3.ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-arginina, L-arginina cloridrato, L-metionina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4.FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite

162 mg/0,9 ml

5.MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6.AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7.ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso

8.DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta tolto dal frigorifero, RoActemra deve essere somministrato entro 8 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (con blue box) - Confezione multipla

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-arginina, L-arginina cloridrato, L-metionina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta tolto dal frigorifero, RoActemra deve essere somministrato entro 8 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA senza blue-box) – Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Tocilizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-arginina, L-arginina cloridrato, L-metionina, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite. I componenti di una confezione multipla non possono essere venduti separatamente.

162 mg/0,9 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Lasciare la siringa a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 25-30 minuti prima dell'uso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Una volta tolto dal frigorifero, RoActemra deve essere somministrato entro 8 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C)

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/492/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

RoActemra 20 mg/ml concentrato sterile
Tocilizumab
e.v.

2.MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3.DATA DI SCADENZA

EXP

4.NUMERO DI LOTTO

Lot

5.CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

80 mg/4 ml

6.ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

RoActemra 20 mg/ml concentrato sterile
Tocilizumab
e.v.

2.MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3.DATA DI SCADENZA

EXP

4.NUMERO DI LOTTO

Lot

5.CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

200 mg/10 ml

6.ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

RoActemra 20 mg/ml concentrato sterile
Tocilizumab
e.v.

2.MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3.DATA DI SCADENZA

EXP

4.NUMERO DI LOTTO

Lot

5.CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

400 mg/20 ml

6.ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile
Tocilizumab
Solo per uso sottocutaneo

2.MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3.DATA DI SCADENZA

EXP

4.NUMERO DI LOTTO

Lot

5.CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

162 mg/0,9 ml

6.ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RoActemra 20 mg/ml concentrato per soluzione per infusione Tocilizumab

Legga attentamente questo foglio prima che le venga dato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, informi il medico o l'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una **Scheda di Allerta per il Paziente**, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che lei deve conoscere prima che le venga somministrato RoActemra e durante il trattamento con RoActemra.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è RoActemra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato RoActemra
3. Come viene somministrato RoActemra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare RoActemra
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Che cos'è RoActemra e a cosa serve

RoActemra contiene la sostanza attiva tocilizumab, una proteina prodotta da cellule immunitarie specifiche (anticorpo monoclonale), che blocca l'azione di una specifica proteina (citochina) chiamata interleuchina-6. Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e il suo blocco può ridurre l'infiammazione nel suo organismo. RoActemra aiuta a ridurre i sintomi come il dolore e la tumefazione delle articolazioni e può inoltre il suo rendimento nelle attività quotidiane. RoActemra ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

- **RoActemra è utilizzato per trattare adulti** con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave, una malattia autoimmune, se le precedenti terapie non hanno funzionato abbastanza bene. RoActemra è solitamente usato in associazione con metotressato. RoActemra può anche essere utilizzato da solo se il medico ritiene che metotressato sia inappropriato.
- RoActemra può anche essere utilizzato per trattare pazienti adulti precedentemente non trattati con metotressato se affetti da artrite reumatoide grave, attiva e progressiva.
- **RoActemra è utilizzato per trattare bambini con AIGs.** RoActemra è usato per bambini di età pari o superiore ai 2 anni che hanno l'*artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva*, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione di una o più articolazioni, accompagnata da febbre e rash. RoActemra è usato per migliorare i sintomi dell'AIGs e può essere somministrato in associazione con metotressato o da solo.
- **RoActemra è utilizzato nei bambini con AIGp.** RoActemra è usato per bambini di età pari o superiore ai 2 anni con *artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva*, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione di una o più articolazioni. RoActemra è usato per migliorare i sintomi dell'AIGp e può essere somministrato in associazione con metotressato o da solo.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato RoActemra

Non le verrà somministrato RoActemra

- se è **allergico** a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave attiva.

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico o il personale infermieristico che le esegue l'infusione.

Avvertenze e precauzioni

Informi il medico o l'infermiere prima che le venga somministrato RoActemra.

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra o eruzione cutanea durante l'infusione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se ha un'**infezione** di qualche tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. RoActemra può ridurre la capacità del corpo di rispondere alle infezioni e potrebbe peggiorare un'infezione esistente o aumentare le possibilità di incorrere in una nuova infezione.
- Se ha avuto la **tubercolosi**, informi il medico. Il medico ricercherà segni e sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con RoActemra. Se i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre lieve), o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, informi immediatamente il medico.
- Se ha una storia di **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili degli abituali movimenti intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare RoActemra il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- Se un paziente è stato recentemente vaccinato (sia che si tratti di un adulto o di un bambino), o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione, informi il medico. Tutti i pazienti, soprattutto i bambini, devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con RoActemra. Alcuni tipi di vaccini non devono essere utilizzati durante il trattamento con RoActemra.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere RoActemra.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione arteriosa o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume RoActemra.
- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.
- Se ha **mal di testa persistente**.

Il medico la sottoporrà ad esami del sangue prima di somministrarle RoActemra e durante il trattamento, per stabilire se presenta un basso numero dei globuli bianchi o delle piastrine, oppure un elevato livello degli enzimi del fegato.

Bambini e adolescenti

L'uso di RoActemra non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 2 anni.

Se un bambino ha una storia di *sindrome da attivazione macrofagica*, ('attivazione e proliferazione incontrollata di cellule del sangue specifiche), informi il medico. Questi dovrà decidere se il paziente possa ancora ricevere RoActemra.

Altri medicinali e RoActemra

Informi il medico se lei sta assumendo qualsiasi altro medicinale (o il suo bambino, nel caso questi sia il paziente,) o se ne ha recentemente assunto uno, inclusi medicinali ottenibili senza prescrizione medica. RoActemra può influire sulle modalità di azione di alcuni medicinali e la dose di questi può necessitare di aggiustamenti. Informi il medico se sta usando medicinali che contengono i seguenti principi attivi:

- atorvastatina, usata per ridurre i **livelli di colesterolo**
- bloccanti dei canali del calcio (ad es. amlodipina), usati per trattare l'**aumento della pressione sanguigna**
- teofillina, usata per trattare l'**asma**
- warfarin o fenprocumone, anticoagulanti usati per **rendere più fluido il sangue**
- fenitoina, usata per trattare le **convulsioni**
- ciclosporina, usata per **sopprimere il sistema immunitario** durante il trapianto di organi
- benzodiazepine (ad es. temazepam), usate per **trattare l'ansia**.

A causa della mancanza di esperienza clinica, RoActemra non è indicato per l'uso con altri farmaci biologici per il trattamento dell'AR, dell'AIGs o dell'AIGp.

Gravidanza, allattamento e fertilità

RoActemra non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario.

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se pianifica una gravidanza. Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Interrompa l'allattamento se sta per esserle dato RoActemra ed informi il medico.

Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione di RoActemra. Non è noto se RoActemra passi nel latte materno

I dati disponibili finora non indicano un effetto sulla fertilità da questo trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

RoActemra contiene sodio

Questo medicinale contiene 26,55 mg di sodio per dose massima di 1200 mg . Lo tenga in considerazione se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio. Tuttavia dosi al di sotto di 1025 mg di questo medicinale contengono meno di 23 mg di sodio, cioè sono praticamente "senza sodio".

3. Come viene somministrato RoActemra

Questo medicinale è soggetto a prescrizione medica limitata dal medico.

RoActemra sarà somministrato goccia a goccia in vena da un medico o un infermiere. Essi diluiranno una soluzione, allestiranno l'infusione endovenosa e la terranno sotto osservazione durante e dopo la somministrazione.

Pazienti adulti affetti da AR

La dose usuale di RoActemra è 8 mg per kg di peso corporeo. A seconda della sua risposta, il medico potrà diminuire la dose a 4 mg/kg e riportarla a 8 mg/kg quando appropriato.

Ai pazienti adulti RoActemra sarà somministrato ogni 4 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Bambini affetti da AIGs (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose usuale di RoActemra dipende dal peso corporeo.

- Se il peso corporeo è inferiore a 30 kg: **la dose è 12 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**
- Se il peso corporeo è 30 kg o più: **la dose è 8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**

La dose viene calcolata in base al peso corporeo ad ogni somministrazione.

Ai bambini affetti da AIGs RoActemra sarà somministrato ogni 2 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Bambini affetti da AIGp (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose usuale di RoActemra dipende dal peso corporeo.

- Se il peso corporeo è inferiore a 30 kg: **la dose è 10 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**
- Se il peso corporeo è 30 kg o più: **la dose è 8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.**

La dose è calcolata in base al peso corporeo ad ogni somministrazione.

Ai bambini con AIGp sarà somministrato RoActemra ogni 4 settimane attraverso un'iniezione goccia a goccia in vena (infusione endovenosa) per un'ora.

Se le viene dato più RoActemra di quanto dovuto

Dal momento che RoActemra le verrà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico.

Se non riceve una dose di RoActemra

Dal momento che RoActemra le verrà somministrato da un medico o da un infermiere, è improbabile che salti una dose. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico o all'infermiere.

Se interrompe il trattamento con RoActemra

Non deve sospendere il trattamento con RoActemra senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, RoActemra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Gli effetti indesiderati possono verificarsi fino a 3 mesi dopo l'ultima assunzione di RoActemra.

Possibili comuni effetti indesiderati gravi: riferisca immediatamente al medico.

Questi sono comuni: possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10

Segni di infezioni gravi:

- febbre e brividi
- vesciche nella bocca o sulla pelle
- mal di stomaco

Se notasse qualcuno di questi sintomi informi il medico **il prima possibile.**

Effetti indesiderati molto comuni:

Questi possono colpire più di 1 utilizzatore su 10

- infezioni delle vie aeree superiori con tipici sintomi quali tosse, naso chiuso, naso che cola, mal di gola e mal di testa
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo).

Effetti indesiderati comuni:

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10

- infezione polmonare (polmonite)
- fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
- febbre delle labbra (herpes simplex orale), formazione di vesciche
- infezioni della pelle (cellulite) talvolta associate a febbre e brividi
- eruzione cutanea e prurito, orticaria
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- infezione agli occhi (congiuntivite)
- mal di testa, capogiri, pressione sanguigna elevata
- ulcere della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto
- basso numero dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia) rilevato tramite gli esami del sangue
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato negli esami del sangue

Effetti indesiderati non comuni:

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 100

- diverticolite (febbre, nausea, diarrea, stipsi, mal di stomaco)
- aree arrossate e gonfie nella bocca
- elevati livelli di grassi nel sangue (trigliceridi)
- ulcera gastrica
- calcoli renali
- ipotiroidismo

Effetti indesiderati molto rari:

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10.000

- basso numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine negli esami del sangue
- Sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può portare a gravi vesciche e desquamazione della pelle)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Bambini affetti da AIGs

In generale, nei pazienti affetti da AIGs sono stati osservati effetti indesiderati di tipo simile a quelli nei pazienti adulti affetti da AR. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati più frequentemente: infiammazione di naso e gola, diarrea, bassi globuli bianchi e aumento delle transaminasi del fegato.

Bambini affetti da AIGp

In generale, gli effetti indesiderati nei pazienti AIGp erano di tipo simile a quelli osservati nei pazienti adulti con AR. Alcuni effetti indesiderati sono stati osservati più frequentemente: infiammazione di naso e gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e bassi globuli bianchi.

5. Come conservare RoActemra

Tenere RoActemra fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene RoActemra

- Il principio attivo è tocilizumab.
 - Ciascun flaconcino da 4 ml contiene 80 mg di tocilizumab (20 mg/ml).
 - Ciascun flaconcino da 10 ml contiene 200 mg di tocilizumab (20 mg/ml).
 - Ciascun flaconcino da 20 ml contiene 400 mg di tocilizumab (20 mg/ml).
- Gli eccipienti sono saccarosio, polisorbato 80, fosfato disodico dodecaidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di RoActemra e contenuto della confezione

RoActemra è un concentrato per soluzione per infusione. Il concentrato è un liquido di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro.

RoActemra è fornito in flaconcini contenenti 4 ml, 10 ml e 20 ml di concentrato per soluzione per infusione. Confezioni da 1 e 4 flaconcini. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

oder

Chugai Pharma Europe Ltd.

Zweigniederlassung Deutschland

Tel: +49 (0) 69 663000 0

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

ou

Chugai Pharma France

Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. <Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

I medicinali da somministrare per via parenterale devono essere sottoposti a un esame visivo prima della somministrazione, onde escludere la presenza di sostanza particellata o segni di alterazione del colore. Si devono diluire solo le soluzioni di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo chiaro, prive di particelle visibili.

Pazienti adulti affetti da AR

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 100 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (0,4 ml/kg) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml. Il volume finale deve essere di 100 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Utilizzo nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs e AIGp di peso \geq 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 100 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (**0,4 ml/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 100 ml. Il volume finale deve essere di 100 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGs di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 50 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario alla dose del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (**0,6 ml/kg**) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 ml. Il volume finale deve essere di 50 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

In condizioni asettiche, prelevare un volume di soluzione iniettabile sterile, non pirogenica, di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) da una sacca per infusione da 50 ml pari al volume di RoActemra concentrato necessario al dosaggio del paziente. La quantità necessaria di RoActemra concentrato (0,5 ml/kg) deve essere prelevata dal flaconcino e immessa nella sacca per infusione da 50 ml. Il volume finale deve essere di 50 ml. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca da infusione per evitare la formazione di schiuma.

RoActemra è monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita Tocilizumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale, perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
 - Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
 - Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

Oltre a questo foglio illustrativo, le sarà consegnata una **Scheda di Allerta per il Paziente**, la quale contiene importanti informazioni di sicurezza che lei deve conoscere prima che le venga somministrato RoActemra e durante il trattamento con RoActemra.

Contenuto di questo foglio:

1. **Che cos'è RoActemra e a cosa serve**
2. **Cosa deve sapere prima di usare RoActemra**
3. **Come usare RoActemra**
4. **Possibili effetti indesiderati**
5. **Come conservare RoActemra**
6. **Contenuto della confezione ed altre informazioni**

1. Che cos'è RoActemra e a cosa serve

RoActemra contiene la sostanza attiva tocilizumab, una proteina prodotta da cellule immunitarie specifiche (anticorpo monoclonale) che blocca l'azione di una specifica proteina (citochina) chiamata interleuchina-6. Questa proteina è coinvolta nei processi infiammatori dell'organismo e il suo blocco può ridurre l'infiammazione nel suo organismo.

- **RoActemra è utilizzato per trattare adulti** con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave, una malattia autoimmune, se le precedenti terapie non hanno funzionato abbastanza.
- **RoActemra può anche essere utilizzato per trattare pazienti adulti** precedentemente non trattati con metotressato se affetti da artrite reumatoide grave, attiva e progressiva.

RoActemra aiuta a ridurre i sintomi come il dolore e la tumefazione delle articolazioni e può inoltre migliorare le sue capacità di effettuare le attività quotidiane. RoActemra ha dimostrato di rallentare il danno alla cartilagine e all'osso delle articolazioni causato dalla malattia e di migliorare la sua capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

RoActemra è solitamente usato in associazione con metotressato. RoActemra può comunque essere usato da solo se il medico decide che il trattamento con metotressato è inappropriato.

2. Cosa deve sapere prima di usare RoActemra

Non usi RoActemra

- se è allergico a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se ha un'infezione grave attiva.

Se una di queste condizioni la riguarda, informi il medico. Non usi RoActemra.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di usare RoActemra.

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra, della lingua, prurito alla pelle o al viso, orticaria o eruzione cutanea durante l'iniezione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se dopo la somministrazione di RoActemra manifesta qualsiasi sintomo indicativo di una reazione allergica, non assuma la dose successiva finché non avrà informato il medico. E questi non le avrà detto di prenderla.
- Se ha un'**infezione** di qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. RoActemra può ridurre la capacità del corpo di rispondere alle infezioni e potrebbe peggiorare un'infezione esistente o aumentare le possibilità di incorrere in una nuova infezione.
- Se ha avuto la **tubercolosi**, informi il medico. Il medico ricercherà segni e sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con RoActemra. Se i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre lieve) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, informi immediatamente il medico.
- Se ha avuto **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare RoActemra il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- **Se un paziente è stato vaccinato di recente o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione**, informi il medico. Tutti i pazienti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con RoActemra. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati durante la terapia con RoActemra.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere RoActemra.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione arteriosa o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume RoActemra.
- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.
- Se ha **mal di testa persistente**.

Il medico la sottoporrà ad un esame del sangue prima di somministrarle RoActemra, per stabilire se presenta un basso numero di globuli bianchi o di piastrine, oppure un elevato livello degli enzimi del fegato.

Bambini e adolescenti

L'uso di RoActemra nella soluzione iniettabile sottocutanea non è raccomandato in bambini di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e RoActemra

Informi il medico se sta assumendo qualsiasi altro medicinale o se recentemente ne ha assunto uno. RoActemra può influire sulle modalità di azione di alcuni medicinali e la dose di questi può necessitare di aggiustamenti. Informi il medico se sta usando medicinali che contengono i seguenti principi attivi:

- atorvastatina, usata per ridurre i livelli di colesterolo
- bloccanti dei canali del calcio (ad es. amlodipina), usati per trattare l'aumento della pressione sanguigna
- teofillina, usata per trattare l'asma
- warfarin o fenprocumone, anticoagulanti usati per rendere più fluido il sangue
- fenitoina, usata per trattare le convulsioni
- ciclosporina, usata per sopprimere il sistema immunitario durante il trapianto di organi
- benzodiazepine (ad es. temazepam), usate per trattare l'ansia

A causa della mancanza di esperienza clinica, RoActemra non è indicato per l'uso con altri farmaci biologici per il trattamento dell'AR.

Gravidanza e allattamento -

RoActemra non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se pianifica una gravidanza.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Interrompa l'allattamento se sta per esserle dato RoActemra ed informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione di RoActemra. Non è noto se RoActemra passi nel latte materno

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

3. Come usare RoActemra

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR.

Usi sempre questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se non è sicuro deve consultare il medico, il farmacista o l'infermiere.

La dose raccomandata è di 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata una volta a settimana.

RoActemra è somministrato mediante iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*). All'inizio, RoActemra potrà esserle somministrato dal medico o dall'infermiere. Tuttavia, il medico potrebbe decidere che lei è in grado di iniettarsi RoActemra da sola. In questo caso, lei verrà istruito su come autoiniettarsi RoActemra.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per la somministrazione".

Se usa più RoActemra di quanto deve

Dal momento che RoActemra le verrà somministrato mediante una siringa preriempita, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se dimentica di usare RoActemra

È molto importante che usi RoActemra esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della sua prossima dose. Se salta la sua iniezione settimanale entro 7 giorni, assuma la dose programmata successiva. Se salta la sua iniezione a settimane alterne entro 7 giorni, assuma la dose dimenticata non appena se ne ricorda e quelle successive come programmato.

Se salta la sua iniezione settimanale o la sua iniezione a settimane alterne per oltre i 7 giorni o non è sicuro su quando iniettare RoActemra, chiami il medico o il farmacista.

Se interrompe il trattamento con RoActemra

Non deve sospendere il trattamento con RoActemra senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, RoActemra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati potrebbero verificarsi fino a 3 mesi o più dopo l'ultima assunzione di RoActemra.

Possibili effetti indesiderati gravi comuni: riferisca immediatamente al medico.

Questi sono comuni: possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10

Reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento;
 - eruzione cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso.
- Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi **immediatamente** il medico.

Segni di infezioni gravi:

- febbre e brividi
- vesciche nella bocca o sulla pelle
- mal di stomaco

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico **il prima possibile**.

Effetti indesiderati molto comuni:

Possono interessare 1 paziente su 10 o più

- infezioni delle vie aeree superiori con sintomi tipici quali tosse, naso chiuso, naso che cola, mal di gola e mal di testa
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo).

Effetti indesiderati comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10

- infezione polmonare (polmonite)
- fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
- febbre delle labbra (herpes simplex orale), formazione di vesciche
- infezioni della pelle (cellulite) talvolta associate a febbre e brividi
- eruzione cutanea e prurito, orticaria
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- infezione agli occhi (congiuntivite)
- mal di testa, capogiri, pressione sanguigna elevata
- ulcerazione della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto

- basso numero dei globuli bianchi come evidenziato dagli esami del sangue (neutropenia, leucopenia)
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato dagli esami del sangue
- reazioni correlate al sito di iniezione.

Effetti indesiderati non comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 100

- diverticolite (febbre, nausea, diarrea, stipsi, mal di stomaco)
- aree arrossate e gonfie nella bocca
- elevati livelli di grassi nel sangue (trigliceridi)
- ulcera gastrica
- calcoli renali
- ipotiroidismo.

Effetti indesiderati molto rari:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10.000

Sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può portare a gravi vesciche e desquamazione della pelle)

Se manifesta uno di questi effetti indesiderati, informi il medico, il farmacista o l'infermiere. Questo comprende qualsiasi possibile effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RoActemra

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sull'etichetta della siringa preriempita (Scad.). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

Una volta tolto dal frigorifero, RoActemra deve essere somministrato entro 8 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

La siringa non deve essere agitata. Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere avviata entro 5 minuti per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la siringa preriempita non viene utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa pre-riempita.

Se dopo l'inserimento dell'ago non è possibile spingere lo stantuffo, è necessario gettare la siringa pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa pre-riempita.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RoActemra

- Il principio attivo è tocilizumab.
Ciascuna siringa preriempita da 0,9 ml contiene 162 mg di tocilizumab.
- Gli altri eccipienti sono L-istidina, L-istidina monocloridrato monoidrato, L-arginina, L-arginina cloridrato, L-metionina, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di RoActemra e contenuto della confezione

RoActemra è una soluzione iniettabile. La soluzione è da trasparente a leggermente giallastra.

RoActemra è fornito in siringa preriempita da 0,9 ml contenente 162 mg di tocilizumab soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 4 siringhe preriempite con confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe pre-riempite. E' probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

РошБългарияЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140
oder
Chugai Pharma Europe Ltd.
Zweigniederlassung Deutschland
Tel: +49 (0) 69 663000 0

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
ChugaiPharma 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 a/s
c/o Icepharm 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

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000
or
Chugai Pharma UK Ltd.
Tel: +44 (0) 208 987 5600

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni necessarie per l'uso sicuro di RoActemra in siringa preriempita.

Affinché lei o la persona che le presta assistenza utilizzi correttamente **RoActemra** in siringa preriempita, è importante leggere, comprendere e seguire queste istruzioni. Queste istruzioni non sostituiscono l'addestramento ricevuto dall'operatore sanitario. Prima di usare **RoActemra** in siringa preriempita per la prima volta, l'operatore sanitario le mostrerà come preparare e iniettare nel modo corretto il medicinale. Rivolga all'operatore sanitario qualsiasi domanda lei possa avere. Non cerchi di somministrarsi un'iniezione fino a quando non sarà sicuro di aver compreso come utilizzare **RoActemra** in siringa preriempita.

La invitiamo a leggere anche il Foglio illustrativo fornito in dotazione con **RoActemra** in siringa preriempita per le informazioni più importanti che occorre sapere riguardo al medicinale. Durante l'impiego di **RoActemra** è importante rimanere sotto la supervisione di un operatore sanitario.

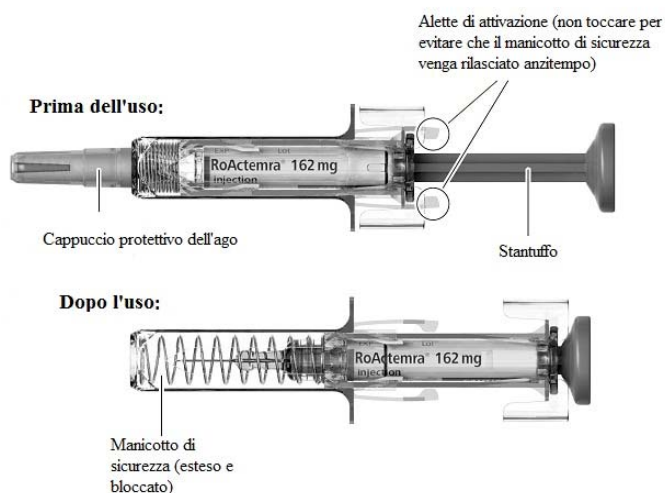
Informazioni importanti:

- Non utilizzare la siringa se appare danneggiata.
- Non utilizzare se la soluzione si presenta torbida, non limpida, scolorita o se contiene particelle.
- Non cercare mai di smontare la siringa.
- Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago finché non si è pronti ad iniettarsi il medicinale.
- Non somministrare l'iniezione attraverso indumenti che coprono la pelle.
- Non riutilizzare mai la stessa siringa.
- Non toccare le alette di attivazione della siringa per evitare di danneggiare il dispositivo medico.

Conservazione

Tenere RoACTEMRA in siringa e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservare sempre la siringa in frigorifero a una temperatura di 2–8 °C. Proteggere la siringa dal congelamento e dalla luce. Tenere le siringhe preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

Parti della siringa preriempita



Occorrente per la somministrazione dell'iniezione:

In dotazione nella confezione:

- Siringa preriempita

Non in dotazione nella confezione:

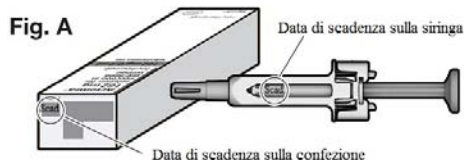
- Tampono imbevuto di alcool
- Batuffolo di cotone o garza sterile
- Contenitore resistente alla perforazione o contenitore per materiali taglienti per lo smaltimento sicuro del cappuccio protettivo dell'ago e della siringa usata.

Dove preparare l'occorrente:

- Utilizzare una superficie ben illuminata, pulita e piatta, come ad esempio un tavolo.

Fase 1. Controllare visivamente la siringa preriempita.

- Tolga la confezione contenente la siringa dal frigorifero. Apra la confezione. Non tocchi le alette di attivazione sulla siringa per evitare di danneggiare la siringa.
- Estragga la siringa dalla confezione. Effettui un controllo visivo della siringa e del medicinale in essa contenuto. Questa operazione è importante perché garantisce la sicurezza d'uso della siringa e del medicinale.
- Controlli la data di scadenza stampata sulla confezione e sulla siringa (vedere Fig. A) per accertarsi che non sia già passata (scaduta). Non utilizzi la siringa se la data di scadenza è già passata. Questa operazione è importante perché garantisce la sicurezza d'uso della siringa e del medicinale.



Getti via la siringa preriempita e non la utilizzi se:

- il medicinale al suo interno si presenta torbido;
- il medicinale al suo interno contiene particelle;
- il medicinale al suo interno non è trasparente o presenta un colore diverso dal leggermente giallastro;
- una parte qualsiasi della siringa preriempita appare danneggiata.

Fase 2. Permettere alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente.

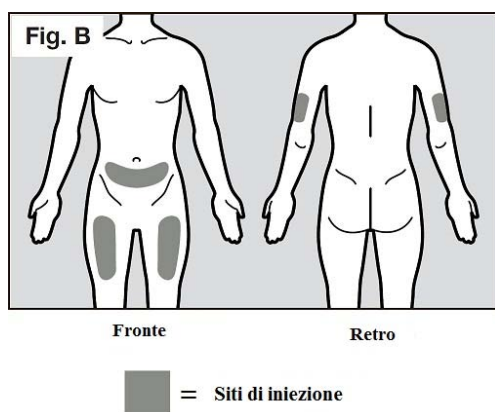
- Non rimuova il cappuccio protettivo dell'ago posto sulla siringa fino alla Fase 5. La rimozione anticipata del cappuccio dell'ago può causare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago.
- Posiziona la siringa su una superficie piatta e pulita, permettendo alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente attendendo circa 25-30 minuti affinché si riscaldi. Se non si permette alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e premere lo stantuffo potrebbe risultare difficile.
- Non scaldi la siringa preriempita in nessun altro modo.

Fase 3. Lavarsi le mani.

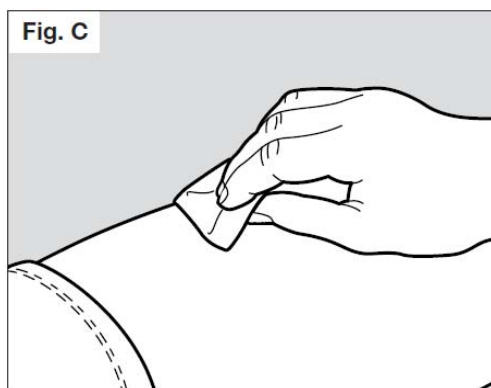
- Si lavi le mani con acqua e sapone.

Fase 4. Scelta e preparazione del sito di iniezione.

- I siti di iniezione raccomandati sono la parte anteriore e centrale delle cosce e la parte dell'addome (pancia) sotto l'ombelico, ad eccezione dell'area di cinque centimetri attorno all'ombelico. (Vedere Fig. B)
- Se l'iniezione è eseguita dalla persona che le presta assistenza, può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia. (Vedere Fig. B).



- Ogni volta che si autosomministra un'iniezione deve essere utilizzata una sede diversa ad almeno tre centimetri di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.
- Non somministri l'iniezione in zone che potrebbero essere irritate da una cintura o una fascia. Non esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.
- Disinfetti l'area scelta come sito di iniezione utilizzando il tampone imbevuto di alcool (vedere Fig. C) per ridurre il rischio di infezione.

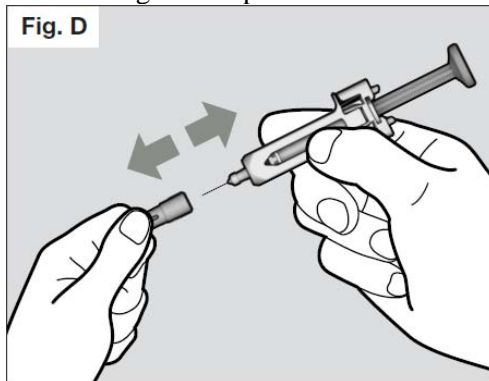


- Lasci che la pelle si asciughi per circa 10 secondi.

- Si assicuri di non toccare quest'area prima di eseguire l'iniezione. Non soffi, né sventoli l'area disinfettata.

Fase 5. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago.

- Non tenga la siringa dallo stantuffo mentre rimuove il cappuccio protettivo dell'ago.
- Tenga saldamente con una mano il manicotto di sicurezza della siringa preriempita e con l'altra mano tiri verso l'esterno il cappuccio protettivo dell'ago. (Vedere Fig. D) Se non riesce a rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago, chiedi aiuto alla persona che le presta assistenza o si rivolga a un operatore sanitario.



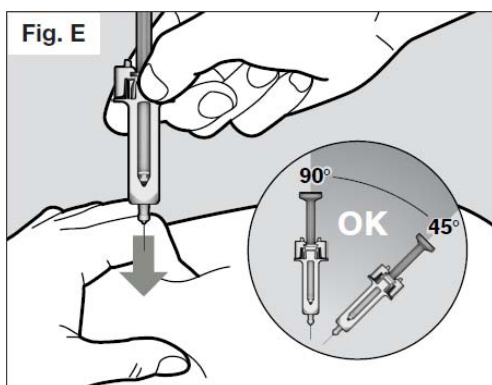
- Non tocchi l'ago ed eviti che questo entri in contatto con qualsiasi superficie.
- È possibile che noti una goccia di liquido alla fine dell'ago. Si tratta di una condizione normale.
- Getti il cappuccio protettivo dell'ago in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti.

N.B.: Una volta rimosso il cappuccio protettivo dell'ago, la siringa deve essere usata immediatamente.

- Nel caso in cui non venga utilizzata entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio, la siringa deve essere smaltita in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti e deve essere impiegata una nuova siringa. Se il cappuccio dell'ago viene rimosso per più di 5 minuti, può essere più difficile effettuare una iniezione poiché il medicinale può seccarsi e bloccare l'ago.
- Non reinserisca il cappuccio protettivo dell'ago dopo averlo rimosso.

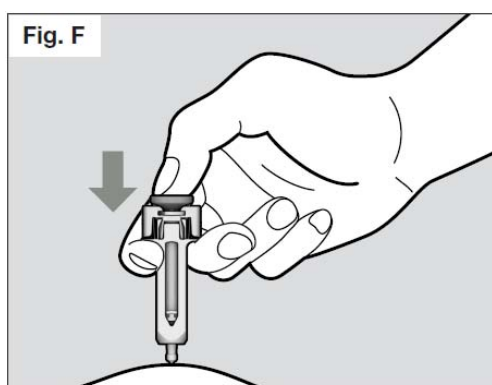
Fase 6. Eseguire l'iniezione.

- Tenga comodamente il corpo della siringa con una mano.
- Per essere sicuro di riuscire ad inserire correttamente l'ago sotto la pelle, con l'altra mano pizzichi una plica di cute rilassata in corrispondenza al sito di iniezione precedentemente disinfettato. Questa operazione è importante per garantire che l'iniezione avvenga sotto la pelle (nel tessuto adiposo) e non a una profondità maggiore (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe risultare fastidiosa.
- Non tenga, né spinga lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago nella cute.
- Inserisca l'ago in tutta la sua lunghezza nella plica cutanea con un angolo di inclinazione compreso tra 45° e 90°, effettuando un movimento rapido e deciso. (Vedere Fig. E)

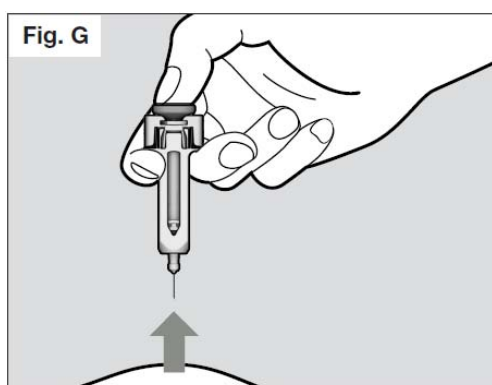


La scelta dell'angolo di inclinazione corretto è importante poiché assicura che il medicinale venga rilasciato sotto la pelle (nel tessuto adiposo); in caso contrario l'iniezione potrebbe risultare dolorosa e il medicinale non efficace.

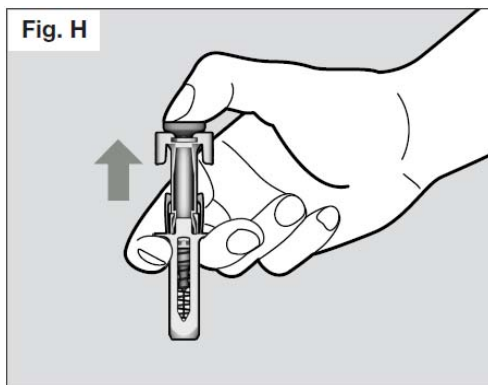
- Mantenga la siringa in posizione e rilasci la plica cutanea.
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale, spingendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa. (Vedere Fig. F) Lo stantuffo deve essere premuto fino in fondo affinché venga somministrata l'intera dose di medicinale e le alette di attivazione siano completamente spinte di lato. Se lo stantuffo non viene premuto completamente il manicotto di sicurezza non si estenderà per coprire l'ago quando quest'ultimo viene estratto. Se l'ago non viene coperto, proceda con cautela e riponga la siringa in un contenitore resistente alla perforazione per evitare di ferirsi con l'ago.



- Quando lo stantuffo si ferma, prima di estrarre l'ago dalla cute, continui ad esercitare pressione sullo stantuffo per assicurarsi che venga iniettata l'intera quantità di medicinale.
- Continui a tenere premuto lo stantuffo mentre estrae l'ago dalla cute, mantenendo lo stesso angolo di inclinazione scelto al momento del suo inserimento. (Vedere Fig. G)
- Se dopo l'inserimento dell'ago, non è possibile premere verso il basso lo stantuffo, è necessario gettare la siringa pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova siringa pre-riempita (partendo di nuovo dalla fase 2). Se si verificano ancora difficoltà, è necessario consultare l'operatore sanitario.



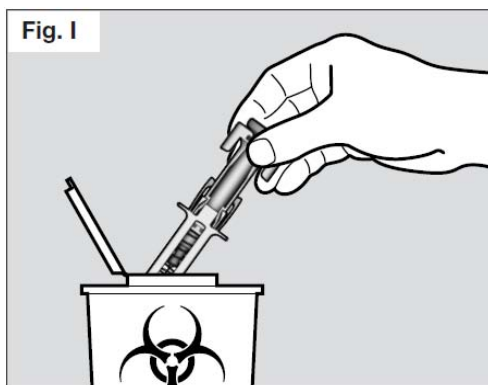
- Una volta estratto completamente l'ago dalla cute, rilasci lo stantuffo, permettendo al manicotto di sicurezza di coprire e fungere da protezione per l'ago. (Vedere Fig. H)



- Se nota la presenza di qualche goccia di sangue nel sito di iniezione, può premere un batuffolo di cotone o una garza sterile sul sito di iniezione per circa 10 secondi.
- Non strofini la cute interessata dal sito di iniezione.

Fase 7. Smaltimento della siringa.

- Non cerchi di reinserire il cappuccio protettivo sulla siringa.
- Getti le siringhe usate in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali taglienti. Chiedi all'operatore sanitario o al farmacista informazioni su dove reperire un contenitore per materiali taglienti o quali altri tipi di contenitori resistenti alla perforazione possono essere utilizzati per smaltire in modo sicuro le siringhe usate, se non ne possiede uno. (Vedere Fig. I)



Verifici con l'operatore sanitario le istruzioni relative al corretto smaltimento delle siringhe usate. Potrebbero esistere normative locali o nazionali in merito.

Non getti le siringhe usate o il contenitore resistente alla perforazione nei rifiuti domestici e non li ricicli.

- Smaltisca il contenitore pieno attenendosi alle istruzioni ricevute dall'operatore sanitario o dal farmacista.
- Tenga sempre il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Indicazioni per il paziente sulle reazioni di ipersensibilità (note anche come anafilassi, se gravi)

Nel caso in cui, durante o a seguito di un'iniezione di RoACTEMRA, sviluppi in qualsiasi momento, mentre non si trova in ambulatorio, sintomi quali, ma non limitati a: eruzione cutanea, prurito, brividi, gonfiore del volto, delle labbra, della lingua o della gola, dolore al torace, respiro sibilante, difficoltà a respirare o a deglutire, capogiri o svenimento, deve immediatamente recarsi al pronto soccorso.

Indicazioni per il paziente sul riconoscimento e sul trattamento precoci per ridurre i rischi di un'infezione grave

Valutare attentamente i primi segni di infezione, quali:

- dolori diffusi in tutto il corpo, febbre, brividi
- tosse, senso di disagio/oppresione al torace, respiro corto
- rossore, calore, gonfiore insolito della cute o delle articolazioni
- dolore /dolorabilità addominale e/o cambiamenti della funzionalità intestinale.

Se ritiene che stia sviluppando un'infezione si rivolga al medico e si sottoponga immediatamente a un controllo.

Se ha dubbi o domande riguardo alla siringa, contatti l'operatore sanitario o il farmacista per ricevere assistenza.