

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg tocilizumab*.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg tocilizumab* σε 4 ml (20 mg/ml).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg tocilizumab* σε 10 ml (20 mg/ml).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg tocilizumab* σε 20 ml (20 mg/ml).

* εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1 κατά του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθήκης Κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο των 80 mg περιέχει 0,10 mmol (2,21 mg) νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει 0,20 mmol (4,43 mg) νάτριο.

Κάθε φιαλίδιο των 400 mg περιέχει 0,39 mmol (8,85 mg) νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RoActemra σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) ή με ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με μεθοτρεξάτη. Το RoActemra έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (ΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου η αγωγή με μεθοτρεξάτη (MTX) δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX).

Το RoActemra σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX). Το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνέχιση της αγωγής με μεθοτρεξάτη (MTX).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν RoActemra θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Για άτομα που το σωματικό βάρος τους είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δόσεις άνω του 1,2 g δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης RoActemra σε 4 mg/kg ή διακοπή RoActemra έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν Επανεκκίνηση με 4 mg/kg ή 8 mg/kg, αναλόγως ποια είναι κλινικά κατάλληλη
> 3 έως 5 x ULN (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4).	Διακοπή δόσης RoActemra μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN, να διακοπεί το RoActemra
> 5 x ULN	Διακοπή RoActemra

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με RoActemra, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/l$.

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x $10^9/l$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης RoActemra Όταν ο ANC αυξηθεί > $1 \times 10^9/l$ επανέναρξη RoActemra σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο
ANC < 0,5	Διακοπή RoActemra

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x $10^3/\mu l$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακοπή δόσης RoActemra Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων > $100 \times 10^3/\mu l$, επανέναρξη του RoActemra σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο
< 50	Διακοπή RoActemra

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Ασθενείς με συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (NIA):

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 12 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Μεταβολή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Διακοπές της δόσης της tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών συνιστώνται σε ασθενείς με συστηματική NIA όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης μεθοτρεξάτης (MTX) και/ή άλλων φαρμάκων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συνοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή RoActemra έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν
> 3 έως 5 x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης RoActemra μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN
> 5 x ULN	Διακοπή RoActemra Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /l)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης RoActemra Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ /l επανέναρξη RoActemra
ANC < 0,5	Διακοπή RoActemra Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ³ / μl)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	<p>Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο</p> <p>Διακοπή δόσης RoActemra</p> <p>Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 10³/ μl, επανέναρξη του RoActemra</p>
< 50	<p>Διακοπή RoActemra</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra στη συστηματική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>

Η μείωση της δόσης της tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

Ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 10 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Η μεταβολή της δόσης θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Διακοπές της δόσης της tocilizumab για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης μεθοτρεξάτης (MTX) και/ή των άλλων φαρμακευτικών αγωγών θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης tocilizumab θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πολυαρθρική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση tocilizumab εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή του RoActemra έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)/ η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 έως 5x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης RoActemra μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN
> 5x ULN	Διακοπή RoActemra. Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10⁹/l)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης RoActemra Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ /l επανέναρξη RoActemra
ANC < 0,5	Διακοπή RoActemra Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10 ³ /μl)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	<p>Τροποποίηση της δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο</p> <p>Διακοπή δόσης RoActemra</p> <p>Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 10³/μl επανέναρξη του RoActemra</p>
< 50	<p>Διακοπή RoActemra.</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί το RoActemra στην πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>

Η μείωση της δόσης της tocilizumab εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς 65 ετών και μεγαλύτερους.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το RoActemra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το RoActemra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, το RoActemra για ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 1 ώρας.

Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ≥ 30 kg

Το RoActemra θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 ml με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα < 30 kg

Το RoActemra θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 50 ml με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του RoActemra (βλ. παράγραφο 4.8, ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με RoActemra δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του RoActemra θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του RoActemra σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτη και διάμεση πνευμονοπάθεια), οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες για μέτρια έως σοβαρή ΡΑ, συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς (στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι νεότεροι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, να επικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ και της πολυαρθρικής ΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. Στους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB) πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με RoActemra.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ίός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες με tocilizumab, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν θετικοί στην ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με το RoActemra σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Το RoActemra θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία ή/και οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση του RoActemra. (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο έντονες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενων εγχύσεων ακόμη και αν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης κατά τη θεραπεία με RoActemra. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση του RoActemra θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και το RoActemra να διακοπεί μόνιμα.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με RoActemra, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως, η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αύξηση ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές δοκιμές, παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με RoActemra, χωρίς εξέλιξη σε ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το RoActemra. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > 1,5x ULN θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Στους ασθενείς με ΡΑ τα επίπεδα των ALT και AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τις τρανσαμινάσες, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3 – 5 x ULN που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή με RoActemra πρέπει να διακοπεί.

Στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και τους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, τα επίπεδα των ALT και AST πρέπει να παρακολουθούνται στη δεύτερη έγχυση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, βλ. παράγραφο 4.2.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με RoActemra, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) χαμηλότερο από $2 \times 10^9/l$. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $100 \times 10^3/\mu l$) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC $<0,5 \times 10^9/l$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετερόφιλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το RoActemra μέχρι σήμερα.

Στους ασθενείς με PA τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Στους ασθενείς με συστηματική NIA και τους ασθενείς με πολυαρθρική NIA τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται στη δεύτερη έγχυση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, βλ. παράγραφο 4.2.

Λιπιδικές παράμετροι

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Στους ασθενείς με συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και PA η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι γιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το RoActemra είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με PA. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από ζώντες ιούς και τα εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με το RoActemra, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με PA υπό θεραπεία με Roactemra και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ασθενείς με συστηματική NIA και οι ασθενείς με πολυαρθρική NIA να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με RoActemra πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του εμβολιασμού σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να γίνει διαχείριση των παραγόντων κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ως μέρος της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του RoActemra σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΡΑ, ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του RoActemra σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Νάτριο

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,17 mmol (ή 26,55 mg) νατρίου ανά μέγιστη δόση 1200 mg. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου. Οι δόσεις μικρότερες από 1025 mg αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), δηλ. είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Σε κλινικές δοκιμές, η tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg tocilizumab με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη μεθοτρεξάτη.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν οποιαδήποτε επίδραση της MTX, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της tocilizumab.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι η tocilizumab.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκαλεί μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η tocilizumab ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα συμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μια εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση tocilizumab, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με tocilizumab, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, phenprocoumon, φαινοτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση της tocilizumab στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της tocilizumab σε έγκυες γυναίκες. Μια μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/ εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση της tocilizumab στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Προκειμένου να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη συνέχιση/διακοπή της γαλουχίας ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με RoActemra, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με RoActemra για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με tocilizumab.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το RoActemra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8, ζάλη).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ασθενείς με RA

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) (εμφάνιση σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών υπό θεραπεία με tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs) ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένη ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Ασθενείς με RA

Η ασφάλεια της tocilizumab έχει διερευνηθεί μέσω 4 ελεγχόμενων μελετών με εικονικό φάρμακο (μελέτες II, III, IV και V), 1 μελέτης ελεγχόμενης με MTX (μελέτη I) και στις περιόδους παράτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μια μελέτη (μελέτη II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς λάμβαναν 4 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX, 1870 ασθενείς λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς λάμβαναν μονοθεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μια δόση tocilizumab, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης των μελετών. Από τους 4009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3577 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3296 για τουλάχιστον 1 χρόνο, 2806 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια και 1222 για 3 χρόνια.

Οι ADRs που παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργάνου συστήματος και συχνότητας, που ορίζονται χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($> 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Σύνοψη των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με RA που λάμβαναν tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο

Κατηγορία Οργάνου-Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη	
Παρακλινικές Εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκερδαίμια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας	
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		Βήχας, Δύσπνοια	
Διαταραχές των νεφρών			Νεφρολιθίαση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός

Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις που συλλέγονται ως μέρος της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπω το παρακάτω κείμενο).

Λοιμώξεις

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες μελέτες το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με αγωγή με DMARD ήταν 127 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη σε σύγκριση με 112 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με RoActemra ήταν 108 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη σε έκθεση.

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD ήταν 5,3 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε σύγκριση με 3,9 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα tocilizumab σε σύγκριση με 1,5 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη. Στις σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν, ορισμένες με αποτέλεσμα θάνατο, συμπεριλαμβάνονται ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, επεμβατικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας *jirovecii*, πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων 6μηνιών κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη στη θεραπεία με tocilizumab. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με tocilizumab αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, συρίγγια και απόστημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις 6μηνιές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάματα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από το τέλος της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με tocilizumab, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η αγωγή, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε tocilizumab κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων και των ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφυλαξία με αποτέλεσμα θάνατο αναφέρθηκε μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εξετάστηκαν συνολικά 2.876 ασθενείς για αντισώματα κατά της tocilizumab. Από τους 46 ασθενείς (1,6%) που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της tocilizumab, οι 6 παρουσίασαν μια σχετιζόμενη ιατρικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 απ' αυτούς σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας. Τριάντα ασθενείς (1,1%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Αιματολογικές διαταραχές:

Ουδετερόφιλα

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/l$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9 / l$ αναφέρθηκαν σε 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab με DMARDs. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Αιμοπετάλια

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/ \mu l$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβάματα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Έχουν εκδηλωθεί πολύ σπάνια αναφορές πανκυτταροπενίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT/AST >3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab, έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab μαζί με DMARDs έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών σε μονοθεραπεία με tocilizumab και σε 1,4% των ασθενών σε αγωγή με tocilizumab και DMARD, η πλειονότητα των οποίων διέκοψαν μόνιμα την αγωγή με tocilizumab. Αυτές οι αυξήσεις δεν συσχετίστηκαν με κλινικά σημαντική αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης ούτε με κλινικές ενδείξεις ηπατίτιδας ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης μεγαλύτερης από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συλλέχθηκε ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια βμηνιαίων ελεγχόμενων δοκιμών αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβαναν RoActemra σε κλινικές δοκιμές εμφάνισαν συνεχείς αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2$ mmol/l, 15% εμφάνισαν συνεχή αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1$ mmol/l. Οι αυξήσεις των λιπιδικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις βμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Κακοήθειες

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης κακοήθειας λόγω έκθεσης στο tocilizumab. Οι αξιολογήσεις της μακροπρόθεσμης ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της tocilizumab στον παιδιατρικό πληθυσμό στις παραγράφους για την πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και τη συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ακολουθούν. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλ. παράγραφο 4.8.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab περιγράφονται στη συνέχεια και παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος και συχνότητας, που ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

Πίνακας 2: Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA που έλαμβαναν tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.

Κατηγορία Οργανικού - Συστήματος	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος				
	Ναυτία		πολυαρθρική NIA	
	Διάρροια		πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				
	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις		πολυαρθρική NIA ¹ , συστηματική NIA ²	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
	Κεφαλαλγία	πολυαρθρική NIA	συστηματική NIA	
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες		πολυαρθρική NIA	
	Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων	συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA	
	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA
	Αυξημένη χοληστερόλη		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA

1. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την κεφαλαλγία, τη ναυτία και την υπόταση

2. Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με συστηματική NIA περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το εξάνθημα, την κνίδωση, τη διάρροια, την επιγαστρική δυσφορία, την αρθραλγία και την κεφαλαλγία.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Η ασφάλεια της tocilizumab στην πολυαρθρική NIA μελετήθηκε σε 188 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Η συνολική έκθεση του ασθενούς ήταν 184,4 ασθενείς-έτη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA παρατίθεται στον Πίνακα 2. Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA και συστηματική NIA, βλ. παράγραφο 4.8. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με PA, τα συμβάματα ρινοφαρυγγίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας και μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων αναφέρονταν συχνότερα στον πληθυσμό με πολυαρθρική NIA. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της πολυαρθρικής NIA σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με PA.

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο tocilizumab ήταν 163,7 ανά 100 ασθενείς-έτη. Στα συχνότερα παρατηρηθέντα συμβάματα ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg tocilizumab (12,2 ανά 100 έτη ασθενούς) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab (4,0 ανά 100 έτη ασθενούς). Η επίπτωση των λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπές της δόσης ήταν,

επίσης, αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg tocilizumab (21,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab (7,6%).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μία έγχυση. Σε όλο τον πληθυσμό έκθεσης στο tocilizumab, 11 ασθενείς (5,9%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και 38 ασθενείς (20,2%) παρουσίασαν σύμβαμα μέσα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Τα συνηθέστερα συμβάματα που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η υπόταση και, σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση, ήταν η ζάλη και η υπόταση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και εντός 24 ωρών από την έγχυση ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και συστηματική ΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη tocilizumab και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Ένας ασθενής στην ομάδα των 10 mg/kg < 30kg ανέπτυξε θετικά αντισώματα κατά της tocilizumab χωρίς να αναπτύξει αντίδραση υπερευαισθησίας και στη συνέχεια αποσύρθηκε από τη μελέτη.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη tocilizumab, 1% των ασθενών εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάματα.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ στο 3,7% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ολική χοληστερόλη $>1,5-2 \times ULN$ σε έναν ασθενή (0,5%) και αύξηση στην LDL $>1,5-2 \times ULN$ σε έναν ασθενή (0,5%).

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Η ασφάλεια της tocilizumab στη συστηματική ΝΙΑ μελετήθηκε σε 112 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη φάση 12 εβδομάδων, 75 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με tocilizumab (8 mg/kg ή 12 mg/kg με βάση το σωματικό βάρος). Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής σε tocilizumab, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ, βλ. παράγραφο 4.8. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ παρατίθεται στον Πίνακα 2. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ, οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα ρινοφαρυγγίτιδας, μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες και διάρροια. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της συστηματικής ΝΙΑ σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

Λοιμώξεις

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων στην ομάδα της tocilizumab ήταν 344,7 ανά 100 ασθενείς-έτη και 287,0 ανά 100 ασθενείς-έτη στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Στην ανοιχτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη (Μέρος II), το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων παρέμεινε παρόμοιο στα 306,6 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα της tocilizumab ήταν 11,5 ανά 100 ασθενείς-έτη. Στον ένα χρόνο στην ανοιχτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό στα 11,3 συμβάματα ανά 100 ασθενείς-έτη. Οι αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA με την προσθήκη της ανεμυλογιάς και της μέσης ωτίτιδας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Ως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μια έγχυση. Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 4% των ασθενών της ομάδας της tocilizumab παρουσίασε συμβάματα που συνέβησαν κατά την έγχυση. Ένα σύμβαμα (αγγειοοίδημα) θεωρήθηκε σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή και ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 16% των ασθενών της ομάδας της tocilizumab και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα της tocilizumab, τα συμβάματα συμπεριέλαβαν αλλά δεν περιορίστηκαν σε εξάνθημα, κνίδωση, διάρροια, επιγαστρική δυσφορία, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Ένα από τα συμβάματα αυτά, η κνίδωση, θεωρήθηκε σοβαρή.

Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη tocilizumab και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας, αναφέρθηκαν σε 1 στους 112 ασθενείς (< 1%) που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης και έως και την ανοιχτής επισήμανσης κλινική δοκιμή.

Ανοσογονικότητα

Και οι 112 ασθενείς εξετάστηκαν για αντισώματα κατά του tocilizumab κατά την έναρξη της θεραπείας. Δύο ασθενείς ανέπτυξαν θετικά αντισώματα κατά της tocilizumab και ένας από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσε αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης του σχηματισμού αντισωμάτων κατά της tocilizumab μπορεί να υποτιμηθεί λόγω της παρεμβολής της tocilizumab στη μέθοδο ανίχνευσης και την υψηλότερη συγκέντρωση φαρμάκου που παρατηρήθηκε στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, εμφανίστηκε μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$ σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα της tocilizumab και καμία μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοιχτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$ εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% της ομάδας της tocilizumab.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1% στην ομάδα της tocilizumab εμφάνισε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Στην ανοιχτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu l$, εμφανίστηκαν σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της tocilizumab, χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά επεισόδια.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ σε ποσοστό 5% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της tocilizumab και σε ποσοστό 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της tocilizumab.

Ανοσοσφαιρίνη G

Τα επίπεδα της IgG μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση στο χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού συνέβη σε 15 ασθενείς κάποια χρονική στιγμή της μελέτης.

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στην ολική χοληστερόλη $> 1,5 \times \text{ULN}$ έως $2 \times \text{ULN}$ σε ποσοστό 1,5% στην ομάδα της tocilizumab και καθόλου στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αύξηση στην LDL $> 1,5 \times \text{ULN}$ έως $2 \times \text{ULN}$ εμφανίστηκε σε 1,9% των ασθενών στην ομάδα της tocilizumab και σε 0% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης που βρίσκεται σε εξέλιξη, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με τα δεδομένα από την ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με RoActemra είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε μία ακούσια περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικό πληθυσμό.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς Ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Μηχανισμός δράσης

Η tocilizumab συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η tocilizumab αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των sIL-6R και mIL-6R. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από

διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει συνδεθεί με την παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Ασθενείς με RA

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες με tocilizumab, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR) και του αμυλοειδούς A του ορού (SAA). Η αγωγή με tocilizumab συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε η tocilizumab στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της επιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια εμφανίστηκαν ήδη από τη 2η εβδομάδα, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε υγιή άτομα που έλαβαν tocilizumab σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 3 έως 5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στην τιμή έναρξης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση tocilizumab (βλέπε παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της RA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ≥ 18 ετών, με ενεργό RA που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις στην έναρξη.

Στη Μελέτη I, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, η tocilizumab χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARDs έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARDs. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των 5 μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και που δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειονότητα (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg tocilizumab κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (δόση κλιμακούμενη από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μια διετή μελέτη με προγραμματισμένη ανάλυση την εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγούνταν τυφλά δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg την εβδομάδα). Μετά την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με tocilizumab 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης tocilizumab 8 mg/kg το δεύτερο χρόνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις 4 ή 8 mg/kg tocilizumab ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1220 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή DMARDs.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3). Στη Μελέτη I, αποδείχθηκε η ανωτερότητα της tocilizumab 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών ή τη βαρύτητα της νόσου. Ο χρόνος εμφάνισης ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το εύρος της ανταπόκρισης εξακολούθησε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 χρόνια παρατηρήθηκαν στις ανοιχτές μελέτες παράτασης I-V που βρίσκονται σε εξέλιξη.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα μεμονωμένα στοιχεία της ανταπόκρισης ACR, τα οποία συμπεριλαμβάνουν: αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς και το γιατρό, βαθμολογίες του δείκτη αναπηρίας, αξιολόγηση άλγους και CRP σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με MTX ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Ασθενείς σε μελέτες I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5–6,8 στην έναρξη. Σημαντική μείωση από την έναρξη σε DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1.3-2.1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν DAS28 με κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% σε 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών την εβδομάδα 24.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε tocilizumab 8 mg/kg μαζί με DMARDs έναντι της ομάδας που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg με DMARDs ($p < 0,03$). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab 8mg/kg με DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab 4 mg/kg με DMARD ($p < 0,0001$).

Πίνακας 3. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% ασθενών)

Εβδομάδα	Μελέτη I AMBITION		Μελέτη II LITHE		Μελέτη III OPTION		Μελέτη IV TOWARD		Μελέτη 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 - Μεθοτρεξάτη
 PBO - Εικονικό φάρμακο
 DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο
 ** - $p < 0,01$, TCZ έναντι PBO + MTX / DMARD
 *** - $p < 0,0001$, TCZ έναντι PBO + MTX / DMARD

Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση

Μετά από θεραπεία 2 χρόνων με tocilizumab + MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση ανταπόκρισης ACR 70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε από τις ακτινολογικές εξετάσεις και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αποδείχθηκε μέσω της σημαντικά μειωμένης ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Πίνακας 4).

Στην ανοικτής επισήμανσης παράταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο χρόνο θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την έναρξη την εβδομάδα 104 σε συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με tocilizumab 8 mg/kg και MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο και MTX.

Πίνακας 4. Μέσος όρος ακτινολογικών μεταβολών μετά από 52 εβδομάδες στη Μελέτη II

	PBO+ MTX (+TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολόγηση JSN (στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος)	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Tocilizumab

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από θεραπεία 1 χρόνου με tocilizumab και MTX, 85% των ασθενών (n=348) δεν είχαν εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από μεταβολή μηδέν ή μικρότερη στη Συνολική Βαθμολόγηση κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Αυτό παράμεινε σταθερό, μετά από θεραπεία 2 χρόνων (83%; n=353). Το 93 % (93%; n=271) των ασθενών δεν είχαν εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας - HAQ-DI), Short Form-36 και Ερωτηματολόγιο Λειτουργικής Εκτίμησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) σε ασθενείς που λάμβαναν RoActemra σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά την παράταση της ανοικτής επισήμανσης Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για μέχρι 2 χρόνια. Την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή του HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg και MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και MTX. Η μέση μεταβολή του HAQ-DI διατηρήθηκε την Εβδομάδα 104 στην ομάδα tocilizumab 8 mg/kg και MTX(-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή tocilizumab σε σύγκριση με τα DMARDs ($p < 0,0001$) την εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων έως και την εβδομάδα 24.

Tocilizumab έναντι adalimumab στη μονοθεραπεία

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με tocilizumab με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με RA, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση tocilizumab (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της adalimumab έλαβαν μία υποδόρια (SC) ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια (IV) έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w). Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική δράση παρατηρήθηκε υπέρ του tocilizumab έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της αλλαγής στο DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) N = 163	Τιμή p ^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την Εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-3,3	
Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% CI)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την Εβδομάδα 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
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της PA, για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα καταληκτικά σημεία συνεχών μεταβλητών.

^b Για τη διαχείριση των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απόδοσης ως μη-ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πολλαπλότητα ελέγχθηκε με τη μέθοδο Bonferroni-Holm.

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο tocilizumab και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (tocilizumab 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του tocilizumab (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Και οι δύο θεραπείες της μελέτης προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (πτώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στις ALT, AST και στα λιπίδια), ωστόσο το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το tocilizumab σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν πτώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων βαθμού CTC 3 ή 4. Εντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT βαθμού CTC 2 ή υψηλότερου. Η μέση αύξηση στην LDL από την έναρξη ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του tocilizumab και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του adalimumab. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος του tocilizumab ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1).

Πρώιμη PA, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε MTX

Η μελέτη VII (WA19926), μία μελέτη 2 ετών με προγραμματισμένη πρωταρχική ανάλυση την εβδομάδα 52 αξιολόγησε 1162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή πρώιμη PA (μέση διάρκεια θεραπείας ≤6 μήνες). Περίπου 20% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs άλλη από MTX. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού tocilizumab IV 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/MTX, της μονοθεραπείας IV tocilizumab 8 mg/kg και μονοθεραπείας με MTX στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων και στο ποσοστό της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης την εβδομάδα 104. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS 28 < 2.6) την εβδομάδα 24. Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στις ομάδες tocilizumab 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με tocilizumab πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX. Η ομάδα tocilizumab 8 mg/kg + MTX έδειξε επίσης στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Στην ομάδα μονοθεραπείας με tocilizumab 8 mg/kg παρατηρήθηκαν αριθμητικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις σε

σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφικών καταληκτικών σημείων. Σε αυτήν τη μελέτη, οι υφέσεις κατά ACR/EULAR (Boolean και Index) αναλύθηκαν επίσης ως προκαθορισμένα διερευνητικά καταληκτικά σημεία, με υψηλότερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται στις ομάδες της tocilizumab. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη VII παρατίθενται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VII (WAI9926) σε ασθενείς με πρόιμη PA χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + Εικονικό φάρμακο N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Εικονικό φάρμακο + MTX N=287
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο					
Ύφεση DAS28					
Εβδομάδα 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία					
Ύφεση DAS 28					
Εβδομάδα 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR					
Εβδομάδα 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)
Εβδομάδα 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 (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
Εβδομάδα 52		-0.81*	-0.67	-0.75	-0.64
Ακτινογραφικά Καταληκτικά Σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
Εβδομάδα 52	mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
	Βαθμός διάβρωσης	0.05**	0.15	0.25	0.63
	JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Ακτινογραφική μη εξέλιξη n (%), μεταβολή από την αρχική τιμή στο mTSS ≤0		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratory Endpoints					
Εβδομάδα 24: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%)		47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7) ‡	25 (10.0)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)		73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
Εβδομάδα 52: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%)		59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)		83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS - τροποποιημένο Total Sharp Score

JSN - Στένωση μεσάρθριου διαστήματος

Όλες οι συγκρίσεις αποτελεσματικότητας έναντι Εικονικού φαρμάκου + MTX ***p≤0.0001; **p<0.001; *p<0.05

‡Τιμή p < 0.05 έναντι εικονικού φαρμάκου + MTX, αλλά το καταληκτικό σημείο ήταν διερευνητικό (δεν περιλαμβάνεται στην ιεραρχία του στατιστικού ελέγχου και επομένως δεν έχει ελεγχθεί για πολλαπλότητα)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της tocilizumab στη θεραπεία της ενεργού συστηματικής NIA αξιολογήθηκε σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, δύο σκελών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μήνες, ενεργό νόσο χωρίς έξαρση που να απαιτεί δόσεις κορτικοστεροειδών άνω των 0,5 mg / kg ισοδύναμα πρεδνιζόνης. Η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς MTX) τυχαίοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (tocilizumab:εικονικό φάρμακο = 2:1), 75 ασθενείς λάμβαναν εγχύσεις tocilizumab κάθε δύο εβδομάδες, 8 mg/kg για ασθενείς ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για ασθενείς < 30 kg και 37 ασθενείς ορίστηκαν να λαμβάνουν εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε από την εβδομάδα έξι για τους ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν μια ανταπόκριση ACR70 για την NIA. Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά το χρόνο απομάκρυνσης από τη μελέτη εξαιτίας της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση σε δοσολογία κατάλληλη για το σωματικό τους βάρος.

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα βασικά στοιχεία της απόκρισης ACR για NIA (απόκριση ACR για NIA 30) την εβδομάδα 12 και απουσία πυρετού (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (64/75) των ασθενών που έλαβαν tocilizumab και 24,3% (9/37) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο πέτυχαν αυτό το καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά διαφορετικά ($p < 0,0001$).

Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 30, 50, 70 και 90 για NIA παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Βαθμός ανταπόκρισης ACR για NIA την εβδομάδα 12 (% των ασθενών)

Βαθμός Ανταπόκρισης	Tocilizumab N = 75	Εικονικό φάρμακο N = 37
NIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
NIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
NIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
NIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου

Επίδραση στις συστηματικές εκδηλώσεις

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab, ποσοστό 85% αυτών που είχαν πυρετό εξαιτίας της συστηματικής NIA κατά την έναρξη της θεραπείας δεν εμφάνισαν πυρετό (καμία καταγραφή θερμοκρασίας $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ κατά τις προηγούμενες 14 ημέρες) την εβδομάδα 12 έναντι μόνον 21% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) άλγους που παρατηρήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με tocilizumab ήταν 41 βαθμούς μείωση σε μια κλίμακα 0-100 σε σύγκριση με 1 βαθμό μείωση για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών

Στους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ACR70 για NIA επιτράπη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (24%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab έναντι 1 (3%) ασθενή από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση του κορτικοστεροειδούς που ελάμβαναν κατά τουλάχιστον 20% χωρίς να παρουσιάσουν επακόλουθη επιδείνωση της νόσουκατα ACR30 ή εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων την εβδομάδα 12 ($p = 0,028$). Οι μειώσεις της δόσης των κορτικοστεροειδών συνεχίστηκαν, με 44 ασθενείς να

διακόπτουν τη χρήση των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 44, διατηρώντας τις ανταποκρίσεις NIA ACR.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab και παρουσίασαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας της Παιδικής Ηλικίας – Δείκτης Αναπηρίας (οριζόμενη ως ατομική μείωση της συνολικής βαθμολογίας κατά $\geq 0,13$) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 77% έναντι 19% ($p < 0,0001$).

Εργαστηριακές παράμετροι

Πενήντα από τους εβδομήντα πέντε (67%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< LLN$ κατά την έναρξη της θεραπείας. Σαράντα (80%) από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης έως εντός του φυσιολογικού εύρους την εβδομάδα 12, σε σύγκριση με μόνο 2 από τους 29 ασθενείς (7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο ($p < 0,0001$).

Ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της tocilizumab εκτιμήθηκε στην τριών σκελών μελέτη WA19977, η οποία περιελάμβανε μια ανοιχτής επισήμανσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA). Το Μέρος I αποτελούνταν από μία εισαγωγική περίοδο 16 εβδομάδων ενεργού θεραπείας με tocilizumab ($n=188$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος II, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων ($n=163$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος III, μία ανοιχτής επισήμανσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος I, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους ≥ 30 kg έλαβαν tocilizumab στα 8 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς βάρους < 30 kg τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε tocilizumab 8 mg/kg είτε 10 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν το Μέρος I της μελέτης και πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 16 συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην τυφλοποιημένη περίοδο απόσυρσης (Μέρος II) της μελέτης. Στο Μέρος II, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I) ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) και την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών. Ο κάθε ασθενής συνέχισε στο Μέρος II της μελέτης μέχρι την Εβδομάδα 40 ή μέχρι ο ασθενής να ικανοποιήσει τα κριτήρια έξαρσης ACR30 για τη NIA (σε σχέση με την Εβδομάδα 16) και να κριθεί κατάλληλος για αγωγή διάσωσης με tocilizumab (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I).

Κλινική ανταπόκριση

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA στην εβδομάδα 40 σε σχέση με την εβδομάδα 16. Σαράντα οχτώ επί τοις εκατό (48,1%, 39/81) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισε εξάρσεις συγκριτικά με το 25,6% (21/82) των ασθενών που έλαβαν tocilizumab. Τα ποσοστά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά ($p=0,0024$).

Κατά την ολοκλήρωση του Μέρους I, οι ανταποκρίσεις ACR 30/50/70/90 για NIA ήταν 89,4%, 83,0%, 62,2%, και 26,1%, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης (Μέρος II), το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 30, 50 και 70 για NIA στην Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Σε αυτήν τη στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς που παρουσίασαν έξαρση (και έλαβαν αγωγή διάσωσης με tocilizumab) κατά τη διάρκεια του Μέρους II ή οι οποίοι αποσύρθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν ως μη-ανταποκριθέντες. Μία επιπρόσθετη ανάλυση των ανταποκρίσεων ACR για NIA, λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40, ανεξαρτήτως της κατάστασης έξαρσης, έδειξε ότι μέχρι την Εβδομάδα 40, 95,1% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει συνεχή αγωγή με tocilizumab, πέτυχαν ανταπόκριση ACR30 για NIA ή υψηλότερη.

Πίνακας 8 Ποσοστά ανταπόκρισης ACR για NIA που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή (ποσοστό ασθενών)

Ποσοστό ανταπόκρισης	Tocilizumab N=82	Εικονικό φάρμακο 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. εικονικού φαρμάκου

Ο αριθμός των ενεργών αρθρώσεων μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -14.3 έναντι -11.4, $p=0.0435$). Η συνολική εκτίμηση του ιατρού για την ενεργότητα της νόσου, όπως μετρήθηκε σε κλίμακα 0-100 mm, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην ενεργότητα της νόσου για το tocilizumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -45.2 mm έναντι -35.2 mm, $p=0.0031$).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για τον πόνο μετά από 40 εβδομάδες αγωγής με tocilizumab ήταν 32,4 mm σε κλίμακα 0-100 mm συγκριτικά με μείωση 22,3 mm για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (υψηλά στατιστικά σημαντική, $p=0.0076$).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR ήταν αριθμητικά χαμηλότερα για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία όπως φαίνεται στον Πίνακα 9 που ακολουθεί.

Πίνακας 9. Αριθμός και ποσοστό ασθενών με έξαρση ACR30 για NIA και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για NIA στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II μελέτης)

Χρήση βιολογικού παράγοντα	Εικονικό φάρμακο		Σύνολο TCZ	
	Ναι (N = 23)	Όχι (N = 58)	Ναι (N = 27)	Όχι (N = 55)
Έξαρση ACR30 για NIA	18 (78.3)	21 (36.2)	12 (44.4)	9 (16.4)
Ανταπόκριση ACR30 για NIA	6 (26.1)	38 (65.5)	15 (55.6)	46 (83.6)
Ανταπόκριση ACR50 για NIA	5 (21.7)	37 (63.8)	14 (51.9)	46 (83.6)
Ανταπόκριση ACR70 για NIA	2 (8.7)	32 (55.2)	13 (48.1)	40 (72.7)
Ανταπόκριση ACR90 για NIA	2 (8.7)	17 (29.3)	5 (18.5)	32 (58.2)

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε tocilizumab είχαν λιγότερες εξάρσεις ACR30 και υψηλότερες συνολικές ανταποκρίσεις ACR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από το ιστορικό χρήσης προηγούμενου βιολογικού παράγοντα.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εξαιρέσει την υποχρέωση να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με το RoActemra σε όλα τα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έχει αναβάλλει την υποχρέωση να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των μελετών με RoActemra σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού σε νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με RA και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg tocilizumab διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg tocilizumab χορηγούμενα υποδόρια είτε μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος \pm SD) υπολογίστηκαν για δόση tocilizumab 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC)= 38000 \pm 13000 h μ g/ml, ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min})= 15,9 \pm 13,1 μ g/ml και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = 182 \pm 50,4 μ g/ml. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC και C_{max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09 αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC της tocilizumab, οι C_{min} και C_{max} αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος \geq 100 kg, η προβλέψιμη μέση (\pm SD) σταθεροποιημένης κατάστασης AUC, οι C_{min} and C_{max} της tocilizumab ήταν 50000 \pm 16800 μ g•h/mL, 24,4 \pm 17,5 μ g/mL, και 226 \pm 50,3 μ g/mL, αντίστοιχα, οι οποίες είναι υψηλότερες από τη μέση έκθεση για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκε παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για την tocilizumab εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε αύξηση συγκέντρωσης της tocilizumab, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με > 800 mg tocilizumab. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις της tocilizumab να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Στους ασθενείς με RA, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, η tocilizumab απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση της tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 9,5 ml/h. Η μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε χαμηλές συγκεντρώσεις της tocilizumab. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις tocilizumab, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος $t_{1/2}$ της tocilizumab εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική $t_{1/2}$ μειώθηκε, με βαθμιαία μειωμένες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του RoActemra δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από αυτήν που αναλογεί στις AUC και C_{min} σε δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg σε σύγκριση με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της tocilizumab. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <80 ml/min και ≥50 ml/min βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της tocilizumab.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της tocilizumab.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα: Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με RA έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της tocilizumab.

Ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων που αποτελείτο από 75 ασθενείς με συστηματική NIA που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg (ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 30 kg) ή 12 mg/kg (ασθενείς με σωματικό βάρος < 30 kg), χορηγούμενα κάθε 2 εβδομάδες. Οι προβλεφθείσες μέσες τιμές (± SD) των AUC_{2weeks} , C_{max} και C_{min} της tocilizumab ήταν $32200 \pm 9960 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $245 \pm 57,2 \mu\text{g/mL}$ και $57,5 \pm 23,3 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης για τη C_{min} (εβδομάδα 12 / εβδομάδα 2) ήταν $3,2 \pm 1,3$. Η C_{min} της tocilizumab σταθεροποιήθηκε μετά την εβδομάδα 12. Οι μέσες προβλεφθείσες παράμετροι έκθεσης στη tocilizumab ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες σωματικού βάρους.

Σε ασθενείς με συστηματική NIA, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 35 ml/kg και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 60 ml / kg τα οποία οδηγούν σε όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 95 ml/kg. Η γραμμική κάθαρση η οποία είχε εκτιμηθεί ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης ήταν 0,142ml/hr/kg.

Ο χρόνος ημιζωής της tocilizumab σε ασθενείς με συστηματική NIA είναι έως και 23 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) την εβδομάδα 12.

Ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA):

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της tocilizumab προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 188 ασθενών με πολυαρθρική NIA.

Οι ακόλουθες παράμετροι ήταν έγκυρες για δόση tocilizumab 8 mg/kg (ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 30 kg) που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες. Η προβλεπόμενη μέση (± SD) AUC_{4weeks} , C_{max} και C_{min} της tocilizumab ήταν $29.500 \pm 8.660 \mu\text{g hr/mL}$, $182 \pm 37 \mu\text{g/mL}$ και $7,49 \pm 8,20 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα.

Οι ακόλουθες παράμετροι ήταν έγκυρες για δόση tocilizumab 10 mg/kg (ασθενείς με σωματικό βάρος < 30 kg) που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες. Η προβλεπόμενη μέση (± SD) AUC_{4weeks} , C_{max} και C_{min} της tocilizumab ήταν $23200 \pm 6.100 \mu\text{g hr/mL}$, $175 \pm 32 \mu\text{g/mL}$ και $2.35 \pm 3.59 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα.

Οι λόγοι συσσώρευσης ήταν 1,05 και 1,16 για AUC_{4weeks} , και 1,43 και 2,22 για C_{min} για δόσεις των 10 mg/kg (σωματικό βάρος < 30 kg) και 8 mg/kg (σωματικό βάρος ≥ 30 kg), αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση για C_{max} .

Σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 50 ml/kg, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 53 ml/kg, τα οποία οδηγούν σε όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 103 ml/kg. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 0,146 ml/hr/kg.

Ο χρόνος ημιζωής της tocilizumab σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 10 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες με tocilizumab σχετικά με την καρκινογένεση διότι τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης διαφόρων τύπων καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σημαντικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου λόγω της θεραπείας με tocilizumab. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6μηνη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που δεν εκφράζουν την IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με tocilizumab στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μια μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική απόδοση των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση tocilizumab σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Εν τούτοις, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών και των εμβρυϊκών θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (>100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση των 50 mg/kg/ημέρα σε σχέση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χαμηλές δόσεις. Παρότι η κυτταροκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση αυτού του αποτελέσματος με tocilizumab.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς μύες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο
Διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: 30 μήνες

Αραιωμένο προϊόν: Μετά την αραιώση, το έτοιμο διάλυμα για έγχυση διατηρείται φυσικά και χημικά σταθερό σε ενέσιμο διάλυμα 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου στους 30°C για 24 ώρες.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το(α) φιαλίδιο(α) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το RoActemra διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 ml, 10 ml ή 20 ml. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες αραίωσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων ή την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται.

Ασθενείς με PA

Λάβετε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (0,4 ml/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική NIA και ασθενείς με πολυαρθρική NIA ≥ 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (0,4 ml/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική NIA < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (0,6 ml/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που

απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (0,5 ml/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το RoActemra είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 25 Ιουλίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab σε 0,9 ml.

Το tocilizumab είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1), το οποίο δεσμεύει το διαλυτό και διαμεμβρανικό υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Αχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RoActemra, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με μεθοτρεξάτη (MTX).

Το RoActemra έχει δείχθει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Το RoActemra ενδείκνυται για τη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ) σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών της υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και / ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν RoActemra θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Η καταλληλότητα του ασθενούς για υποδόρια κατ' οίκον χρήση θα πρέπει να εκτιμάται και οι ασθενείς θα πρέπει να πάρουν οδηγίες προκειμένου να ενημερώσουν έναν επαγγελματία της υγείας εάν εμφανίσουν συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση εάν εμφανίσουν συμπτώματα σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Το υποδόριο σκεύασμα RoActemra δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή των ασθενών από σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης RoActemra σε σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από ενδοφλέβιο σε υποδόριο σκεύασμα θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόριο δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία της υγείας.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Το RoActemra μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με Roactemra δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας εργαστηριακών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Ενέργεια
> 1 έως 3 x Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποιήστε τη δόση των συγχορηγούμενων DMARD (για τη ΡΑ) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (για τη ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης του RoActemra σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε το RoActemra έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί. Επανάαρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
> 3 έως 5 x ULN	Διακόψτε τη δόση του RoActemra μέχρι < 3 x ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά το RoActemra.
> 5 x ULN	Διακόψτε οριστικά το RoActemra.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με RoActemra, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/L$

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /L)	Ενέργεια
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση του RoActemra. Όταν ο ANC αυξηθεί σε > 1 x 10 ⁹ /L, συνεχίστε το RoActemra σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
ANC < 0,5	Διακόψτε οριστικά το RoActemra.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10 ³ /μL)	Ενέργεια
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση του RoActemra. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε > 100 x 10 ³ /μL, συνεχίστε το RoActemra σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
< 50	Διακόψτε οριστικά το RoActemra.

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείπει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του RoActemra σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει τη δόση, την οποία παρέλειψε κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ο ασθενής παραλείπει μία υποδόρια ένεση RoActemra, η οποία χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει αμέσως τη δόση, την οποία παρέλειψε, και να λάβει την επόμενη δόση κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το RoActemra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία:

Το RoActemra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης RoActemra σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Roactemra προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση του RoActemra, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι είναι σκόπιμο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 ml) της προγεμισμένης σύριγγας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία, μηρός και άνω βραχίονας) θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται ποτέ πάνω σε ελιές, ουλές ή περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.

Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια η εμπορική ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος στον φάκελο του ασθενούς.

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του RoActemra (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με RoActemra δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του RoActemra θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του RoActemra σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτη και διάμεση πνευμονοπάθεια οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως το RoActemra για τη μέτρια έως σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα ή τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία της υγείας κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία παραπέμπουν σε λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ταχεία αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία.

Φυματίωση

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσα φυματίωση (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. Οι ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (TB) θα πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις

αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με RoActemra.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ίός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Σε κλινικές μελέτες του RoActemra, αποκλείστηκε η συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για την ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το RoActemra (βλ. παράγραφο 4.8). Το RoActemra θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία και/ή οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με το RoActemra (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρότερες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με το tocilizumab, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του RoActemra θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά το tocilizumab.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

Η θεραπεία με RoActemra, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:

Σε κλινικές δοκιμές, παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με RoActemra, χωρίς εξέλιξη σε ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το RoActemra. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > 1,5x ULN πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, τα επίπεδα της ALT και της AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις με βάση τις τρανσαμινάσες, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3–5 x ULN, η αγωγή με RoActemra θα πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να υπάρχει

αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας στους ασθενείς που έχουν ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με RoActemra, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/L$. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας με RoActemra σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3/\mu L$). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3/\mu L$.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στις μειώσεις των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το RoActemra μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα (ΓΚΑ), τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα (ΓΚΑ), η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

Νευρολογικές διαταραχές

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη νέων κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το RoActemra είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το RoActemra, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με Roactemra και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το RoActemra. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με RoActemra θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του RoActemra μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA). Δεν συνιστάται η χρήση του RoActemra σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με Roactemra δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητα σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει καθιερωθεί. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με την ιατρική εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής πρακτικής.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg RoActemra με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση της MTX, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του Roactemra σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο RoActemra.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι το RoActemra.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το RoActemra ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), τα επίπεδα της συμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση tocilizumab, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με tocilizumab, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, rhenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) θα πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής (t_{1/2}), η επίδραση του tocilizumab στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του RoActemra σε εγκύους γυναίκες. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το RoActemra δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το tocilizumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του RoActemra στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Προκειμένου να ληφθεί απόφαση σχετικά με τη συνέχιση/διακοπή της γαλουχίας ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με RoActemra, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το όφελος της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με RoActemra για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με το RoActemra στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το RoActemra έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών (βλέπε παράγραφο 4.8, ζάλη).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.158 ασθενείς που εκτέθηκαν στο RoActemra σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από μελέτες γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (n=149). Το προφίλ ασφάλειας του RoActemra σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα ALT.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADR) ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) που παρατίθενται στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται ανά κατηγορία συστήματος οργάνων και συχνότητα, οι οποίες ορίζονται χρησιμοποιώντας τα ακόλουθα κριτήρια: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή πολύ σπάνια ($< 1/10.000$). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Σύνοψη των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADR) που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με RoActemra.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Υποθυρεοειδισμός
Οφθαλμικές διαταραχές		Επιπεφυκίτιδα	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντίδραση υπερευαισθησίας, Αντίδραση στη θέση της ένεσης	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκερδαίμια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, Ζάλη	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, Δύσπνοια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	

*Περιλαμβάνει αυξήσεις, οι οποίες συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπε το παρακάτω κείμενο).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ενδοφλέβια χρήση

Η ασφάλεια του RoActemra έχει μελετηθεί σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες II, III, IV και V), 1 ελεγχόμενη με MTX μελέτη (μελέτη I) και στις περιόδους επέκτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μία μελέτη (μελέτη II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς έλαβαν 4 mg/kg RoActemra σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν 8 mg/kg RoActemra σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με 8 mg/kg RoActemra.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση RoActemra, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των μελετών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 2.806 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη και 1.222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 3 έτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg RoActemra σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με RoActemra ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg RoActemra συν DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης συγκριτικά με τα 3,9 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα του RoActemra και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη. Στις αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο κατάληξη, συμπεριλαμβάνονται η ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, οι διηθητικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας από πνευμοκύστη *jirovecii*, η πνευμονία, η κυτταρίτιδα, ο έρπης ζωστήρας, η γαστρεντερίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, η σηψαιμία και η βακτηριακή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Η διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά από την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη στη θεραπεία με tocilizumab. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με RoActemra αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, τα συρίγγια και το απόστημα.

Αντιδράσεις κατά την έγχυση

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάντα, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε

8 mg/kg tocilizumab συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το RoActemra αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε RoActemra κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης του tocilizumab (βλ. παράγραφο 4.4). Θανατηφόρος αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RoActemra ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εξετάστηκαν συνολικά 2.876 ασθενείς για αντισώματα κατά του RoActemra. Από τους 46 ασθενείς (1,6%) που ανέπτυξαν αντισώματα κατά του RoActemra, οι 6 παρουσίασαν μία σχετιζόμενη ιατρικά σημαντική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 απ' αυτούς σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Τριάντα ασθενείς (1,1%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα.

Αιματολογικές διαταραχές:

Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν $ANC < 1 \times 10^9/L$ παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από $0,5 \times 10^9/L$ αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra συν DMARD. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Αιμοπετάλια

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3/\mu L$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Έχουν σημειωθεί πολύ σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT / AST >3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυννητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/ AST >5 x ULN

παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με RoActemra και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με tocilizumab συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με tocilizumab. Αυτές οι αυξήσεις δεν συσχετίστηκαν με κλινικά σχετιζόμενη αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης ούτε με κλινικές ενδείξεις ηπατίτιδας ή ηπατικής δυσλειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συνελέγη ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg RoActemra συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε RoActemra σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $\geq 6,2$ mmol/L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως $\geq 4,1$ mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και με τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Κακοήθειες

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης της κακοήθειας μετά από την έκθεση στο tocilizumab. Οι αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Δερματικές αντιδράσεις

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Υποδόρια χρήση

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ασφάλεια του υποδόριου RoActemra στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη SC-I ήταν μία μελέτη μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg RoActemra χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για το υποδόριως χορηγούμενο RoActemra ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου RoActemra και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1). Υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκαν στα σκέλη της υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου στα σκέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου διάρκειας 6 μηνών, στη μελέτη SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις tocilizumab και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος, του κνησμού, του πόνου και του αιματώματος) ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα.

Υποχώρησαν στην πλειοψηφία τους χωρίς θεραπεία και καμία δεν καθιστούσε απαραίτητη τη διακοπή του φαρμάκου.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη SC-I, συνολικά 625 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg RoActemra κάθε μία εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του RoActemra στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Πέντε ασθενείς (0,8%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του RoActemra. Από αυτούς, όλοι ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του RoActemra. Ένας ασθενής εξετάστηκε θετικός για τον ισότυπο IgE (0,2%).

Στη μελέτη SC-II, συνολικά 434 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 162mg tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα εξετάστηκαν για αντισώματα έναντι του RoActemra στην ελεγχόμενη περίοδο διάρκειας 6 μηνών. Επτά ασθενείς (1,6%) ανέπτυξαν θετικά αντισώματα έναντι του RoActemra. Από αυτούς, οι έξι (1,4%) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του RoActemra. Τέσσερις ασθενείς εξετάστηκαν θετικοί για τον ισότυπο IgE (0,9%).

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αιματολογικές διαταραχές:

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε στο 2,9% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν την υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στις μειώσεις στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του tocilizumab, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του RoActemra, 19% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dl), με το 9% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Υποδόρια χρήση

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Η ασφάλεια του υποδόριου RoActemra έχει μελετηθεί σε μία μελέτη Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στο RoActemra ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της μελέτης. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας του RoActemra ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του RoActemra (βλέπε Πίνακα 1).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου RoActemra (200,2/9,7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) έναντι των ομάδων που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 26 εβδομάδες

(156,0/4,2 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 52 εβδομάδες (210,2/12,5 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών).

Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου RoActemra, συνολικά 6% (6/100) των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητη αντίδραση που σημειώθηκε στη θέση της υποδόριας ένεσης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή αντίδραση στη θέση της ένεσης ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή που να έχριζε διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου RoActemra, ένας ασθενής (1,1%, 1/95) ανέπτυξε θετικά εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του RoActemra, αν και όχι του ισοτύπου IgE. Αυτός ο ασθενής δεν ανέπτυξε αντίδραση υπερευαισθησίας ή αντίδραση στη θέση της ένεσης.

Αιματολογικές διαταραχές:

Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του Roactemra, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου RoActemra. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αιμοπετάλια

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του Roactemra, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης RoActemra εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε $<100 \times 10^3 / \mu L$ χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του Roactemra, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης RoActemra συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδες και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST $> 3 ULN$ σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης RoActemra, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

Λιπιδιμικές παράμετροι

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του Roactemra, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη $> 6,2 \text{ mmol/L}$ (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης RoActemra.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με RoActemra είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό ακούσιας υπερδοσολογίας, στο οποίο ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg, χορηγηθείσα ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Μηχανισμός δράσης

Το RoActemra δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι το tocilizumab αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη από τα sIL-6R και mIL-6R σηματοδότηση. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει εμπλακεί στην παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες της PA με το RoActemra, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR) και του αμυλοειδούς A του ορού (SAA). Η θεραπεία με RoActemra σχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε το RoActemra στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με RoActemra-, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη κλινική μελέτη WA28119 της ΓΚΑ, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ταχείες μειώσεις της CRP και του ESR μαζί με μικρές αυξήσεις στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Σε υγιή άτομα που έλαβαν RoActemra σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση του RoActemra (βλ. παράγραφο 4.8).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ενδοφλέβια χρήση

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του tocilizumab στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού

Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Μελέτη I, το RoActemra χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, το RoActemra χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη IV, το RoActemra χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARD έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των πέντε μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στην εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία με MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειοψηφία (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. - Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg RoActemra κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (τιτλοποίηση της δόσης από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη II, μία διετή μελέτη με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg RoActemra ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες ως τυφλοποιημένη θεραπεία για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα). Μετά από την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με RoActemra 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης RoActemra 8 mg/kg κατά το έτος 2. Το κύριο καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα συγκύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις RoActemra 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARD. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις RoActemra 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις tocilizumab 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg RoActemra εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 2). Στη Μελέτη I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα του RoActemra 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη της εμφάνισης της ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το μέγεθος της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 έτη παρατηρήθηκαν στις εν εξελίξει ανοικτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης I-V

Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με RoActemra 8 mg/kg, σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν σε όλες τις ατομικές συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, βαθμολογία στον δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX ή άλλα DMARD σε άλλες μελέτες.

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν tocilizumab συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3-2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινική ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που λάμβαναν tocilizumab (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη II, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε tocilizumab 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε tocilizumab 4 mg/kg συν DMARD (p<0,03). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε RoActemra 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε RoActemra 4 mg/kg συν DMARD (p<0,0001).

Πίνακας 2. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARD (% ασθενών)

Εβδομάδα	Μελέτη I AMBITION		Μελέτη II LITHE		Μελέτη III OPTION		Μελέτη IV TOWARD		Μελέτη 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 - Μεθοτρεξάτη
 PBO - Εικονικό φάρμακο
 DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο
 ** - p< 0,01, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD
 *** - p< 0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

Μετά από 2 έτη θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Μελέτη II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία κατά Sharp και στις επιμέρους παραμέτρους αυτής, δηλ. τη βαθμολογία των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων καταδείχθηκε με σημαντικά μειωμένη ακτινογραφική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν RoActemra σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 3).

Στην ανοικτής επισήμανσης επέκταση της Μελέτης II, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με tocilizumab και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο έτος της θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 104 στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε RoActemra 8 mg/kg συν MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συν MTX.

Πίνακας 3. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Μελέτη II

	PBO + MTX (+ TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398
Συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολογία διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολογία στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος	0,42	0.12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Tocilizumab

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από 1 έτος θεραπείας με tocilizumab συν MTX, το 85% των ασθενών ($n=348$) δεν εμφάνισε εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από τη μηδενική μεταβολή ή μικρότερη στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο συν MTX ($n=290$) ($p \leq 0.001$). Αυτό παράμεινε σταθερό μετά από 2 έτη θεραπείας (83%, $n=353$). Το ενενήντα τρία επί τοις εκατό (93%, $n=271$) των ασθενών δεν εμφάνισε εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής-

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν RoActemra ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας του δείκτη αναπηρίας - HAQ-DI), ερωτηματολόγιο Short Form-36 και ερωτηματολόγιο λειτουργικής εκτίμησης της θεραπείας χρόνιας νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου HAQ-DI σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με RoActemra συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για έως και 2 έτη. Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα RoActemra 8 mg/kg συν MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν MTX. Η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε στην Εβδομάδα 104 στην ομάδα RoActemra 8 mg/kg συν MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το RoActemra συγκριτικά με τα DMARD ($p < 0,0001$) στην εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν έως την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών έως την εβδομάδα 24.

Tocilizumab έναντι adalimumab σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με RoActemra με τη μονοθεραπεία με adalimumab, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος του RoActemra έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση RoActemra (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του adalimumab έλαβαν μία υποδόρια (SC) ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια (IV) έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ του RoActemra έναντι του adalimumab ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της μεταβολής στην κλίμακα DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ) N = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ) N = 163	Τιμή p^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0.0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην Εβδομάδα 24^(β)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0.0001
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία.

^β Για τα ελλιπή δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων. Έλεγχος πολλαπλότητας βάσει της διαδικασίας Bonferroni-Holm

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο tocilizumab και το adalimumab. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (RoActemra 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος του tocilizumab ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του RoActemra και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του RoActemra (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό μελέτη θεραπείες προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στα επίπεδα των ALT, AST και στα λιπίδια). Ωστόσο, το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το RoActemra σε σύγκριση με το adalimumab. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του RoActemra και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του RoActemra και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του adalimumab εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2^{ου} ή υψηλότερου

βαθμού κατά CTC. Η μέση αύξηση στην LDL από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του RoActemra και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του adalimumab. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος του RoActemra ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του tocilizumab και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλέπε Πίνακα 1).

Υποδόρια χρήση

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του υποδόρια χορηγηθέντος RoActemra στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες. Για τη μελέτη I (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 4 ευαίσθητες και 4 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARD ως βασική θεραπεία. Για τη μελέτη II (SC-II), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Η αλλαγή από την ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στην υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε εβδομάδα θα μεταβάλλει την έκθεση στον ασθενή. Η έκταση ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (αυξάνεται στους ασθενείς μικρού σωματικού βάρους και μειώνεται στους ασθενείς μεγάλου σωματικού βάρους) αλλά η κλινική έκβαση συνάδει με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg RoActemra κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη RoActemra 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της μελέτης SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη SC-I (% ασθενών) στην Εβδομάδα 24

	SC-I ^a	
	162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD N=558	8 mg/kg ΕΦ TCZ + DMARD N=537
ACR20 Εβδομάδα 24	69,4%	73,4%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 Εβδομάδα 24	47,0%	48,6%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 Εβδομάδα 24	24,0%	27,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη μελέτη SC-I είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) κατά την αρχική εκτίμηση 6,6 και 6,7 στα σκέλη της υποδόριας και της ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 3,5 στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση (μέση βελτίωση) σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, και συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών είχε επιτύχει κλινική ύφεση κατά DAS28 (DAS28 < 2,6) στα σκέλη υποδόριας (38,4%) και ενδοφλέβιας (36,9%) χορήγησης.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Η ακτινογραφική ανταπόκριση του υποδόρια χορηγηθέντος RoActemra εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) (SC-II). Η μελέτη SC-II αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσοτέρων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη μελέτη SC-II, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη τροποποιημένη κατά van der Heijde μέση συνολική βαθμολογία Sharp (mTSS). Στην εβδομάδα 24, εμφανίστηκε αναστολή της δομικής βλάβης με σημαντικά λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια RoActemra συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, $p=0,0149$ (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο tocilizumab.

Στη μελέτη SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9%, ACR50 39,8% και ACR70 19,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα έναντι ACR20 31,5%, ACR50 12,3% και ACR70 5,0% για το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία DAS28 κατά την αρχική εκτίμηση 6,7 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,6 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση κατά 3,1 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και κατά 1,7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ βαθμολογία < 2,6 στην κλίμακα DAS28, παρατηρήθηκε 32,0% για το σκέλος υποδόριας χορήγησης και 4,0% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής-

Στη μελέτη SC-I, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,6 σε αμφότερα τα σκέλη υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της μελέτης $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν επίσης συγκρίσιμο για τα σκέλη της υποδόριας (65,2%) έναντι της ενδοφλέβιας (67,4%) χορήγησης, με σταθμισμένη διαφορά στα ποσοστά - 2,3% (95% ΔΕ - 8,1, 3,4). Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο SF-36, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24 στη βαθμολογία της διανοητικής συνιστώσας ήταν 6,22 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,54 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, ενώ για τη σωματική συνιστώσα η βαθμολογία ήταν επίσης παρόμοια με 9,49 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 9,65 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Στη μελέτη SC-II, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν tocilizumab υποδοριώς κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,4) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,3). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την αρχική εκτίμηση $\geq 0,3$ μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα (58%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (46,8%). Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο SF-36 (μέση μεταβολή στις βαθμολογίες της διανοητικής και σωματικής

συνιστώσας) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης tocilizumab (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Υποδόρια χρήση

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του RoActemra σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η μελέτη αποτελούνταν από τυφλοποιημένη περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων (Μέρος 1), η οποία ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 104 εβδομάδων (Μέρος 2). Ο σκοπός του Μέρους 2 ήταν να περιγραφεί η μακροχρόνια ασφάλεια και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με RoActemra, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με RoActemra πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του RoActemra στη μείωση των στεροειδών..

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις RoActemra (162 mg κάθε εβδομάδα και 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) με δύο διαφορετικές ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιημένες σε αναλογία 2:1:1:1.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υποβάθρου με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη). Αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία με RoActemra και μία από τις ομάδες που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησαν ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 26 εβδομάδων, ενώ η δεύτερη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησε ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 52 εβδομάδων, το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συνάδει περισσότερο με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διαλογή και πριν την έναρξη του Roactemra (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 6).

Πίνακας 6. Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	RoActemra 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	RoActemra 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Διάρκεια (ημέρες)				
Μέσος (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Διάμεσος	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Ικανοποιήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο εκτιμήθηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση χωρίς λήψη στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το RoActemra συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 7).

Ικανοποιήθηκε, επίσης, το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο βασίστηκε επίσης στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52,

όπου συγκρίθηκε το RoActemra συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 7).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ανώτερη επίδραση της θεραπείας υπέρ του RoActemra έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το RoActemra συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης .

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, παρουσιάζεται στον Πίνακα 7.

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης RoActemra συγκριτικά με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και για την ομάδα του υποδόριου RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (όταν συγκρίνεται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01). Η εβδομαδιαία υποδόρια δόση του RoActemra έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη με υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 7).

Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του RoActemra συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 6). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του RoActemra κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 3.129,75 mg και 3.847 mg, αντίστοιχα. Αμφότερες ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες και 52 εβδομάδες, 4.023,5 mg και 5.389,5 mg αντίστοιχα.

Πίνακας 7 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη WA28119

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	RoActemra 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	RoActemra 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Κύριο καταληκτικό σημείο				
***Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26)				
Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	42%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)
Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)				
Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	38,35%* (17,89, 58,81)	35,41%** (10,41,60,41)
Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,48
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52)			0,39** (0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,42
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	(0,14, 1,28) 0,67 (0,21,2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,20*** (0,05, 0,76) 0,35
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	(0,09, 1,42)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)			0,44 (0,14, 1,32)	
Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)				
διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +26 ²)	3.296,0 0	N/A	1.862,00*	1.862,0*
διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες tocilizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +52 ²)	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=51	RoActemra 162 mg YΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=100	RoActemra 162 mg YΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης N=49
Διερευνητικό καταληκτικό σημείο				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Μέσος όρος (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p<0,0001

** p<0,005 (όριο σημαντικότητας για κύριους και κύριους δευτερεύοντες ελέγχους ανωτερότητας)

*** Περιγραφική τιμή p <0,005

**** **Υποτροπή: επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ΓΚΑ και / ή ESR ≥ 30 mm / h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης**

Ύφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

Παρατεταμένη ύφεση: ύφεση από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς πρέπει να τηρούν την προκαθορισμένη βάση πρωτοκόλλου σταδιακή μείωση της δόσης πρεδνιζόνης

¹ ανάλυση του χρόνου (σε ημέρες) ανάμεσα στη κλινική ύφεση και την πρώτη υποτροπή της νόσου

² οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

[§] δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

Αποτελέσματα ποιότητας ζωής

Στη μελέτη WA28119, τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο SF-36 διακρίνονταν στη συνοπτική βαθμολογία της σωματικής συνιστώσας και στη συνοπτική βαθμολογία της νοητικής συνιστώσας (PCS και MCS, αντίστοιχα). Η μέση μεταβολή στη PCS από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 52 ήταν υψηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του RoActemra κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του RoActemra κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (5,59, 99% ΔΕ: 8,6, 10,32) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,0024). Για τη MCS, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 σε αμφότερες τις ομάδες του RoActemra κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [2,84] (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [p=0,0252 για κάθε εβδομάδα, p=0,1468 για κάθε δεύτερη εβδομάδα]) και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [6,67].

Η γενική εκτίμηση του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) 0-100 mm. Η μέση μεταβολή στη γενική VAS του ασθενούς από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν χαμηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του RoActemra κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [-19,0, -25,3, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες -3,4, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -7,2], αν και μόνο η ομάδα του RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης p=0,0059, και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης, p=0,0081].

Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου FACIT-Fatigue για τη μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν για όλες τις ομάδες. Οι μέσες [SD] μεταβολές στη βαθμολογία είχαν ως εξής: RoActemra κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], RoActemra κάθε δεύτερη

εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 1,81 [8,836], εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,26 [10,702], και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -1,63 [6,753].

Η μεταβολή στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EQ5D από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν για το RoActemra κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για το RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,05 [0,215], για το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,07 [0,293], και για το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -0,02 [0,159].

Οι μεγαλύτερες βαθμολογίες σηματοδοτούν βελτίωση σε αμφότερα τα ερωτηματολόγια FACIT-Fatigue και EQ5D.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει εξαιρέσει την υποχρέωση να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με το RoActemra σε ένα ή περισσότερα υποσύνολα του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της χρόνιας ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας). Βλέπε Παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του RoActemra χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης του RoActemra οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του RoActemra δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις του RoActemra στον ορό, η ημιζωή του RoActemra εξαρτάται επίσης από τη συγκέντρωση και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο συγκέντρωσης ορού. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν υποδεικνύουν σχέση ανάμεσα στη φαινόμενη κάθαρση και την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του RoActemra προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg RoActemra κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg tocilizumab χορηγούμενα υποδοριώς είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος \pm SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg RoActemra, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•μg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και C_{max} ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την C_{min} (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC, C_{min} και C_{max} του RoActemra αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥ 100 kg, η προβλεπόμενη μέση (\pm SD) AUC, C_{min} και C_{max} του RoActemra σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, $24,4 \pm 17,5$ μg/mL, και $226 \pm 50,3$ μg/mL, αντίστοιχα, τιμές, οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις μέσες τιμές έκθεσης για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή για όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για το tocilizumab εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση του RoActemra, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg RoActemra. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις του RoActemra, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, το RoActemra απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση του RoActemra εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση εκτιμήθηκε ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης και ήταν 9,5 ml/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη-γραμμική κάθαρση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις του RoActemra. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις RoActemra, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος $t_{1/2}$ του RoActemra εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική $t_{1/2}$ μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του RoActemra δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και C_{min} μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η C_{max} αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και C_{min} ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg συγκριτικά με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του RoActemra προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του RoActemra δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (\pm SD) $AUC_{1εβδομάδας}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του RoActemra ήταν $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ και $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC, C_{min} , και C_{max} .

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (\pm SD) $AUC_{1εβδομάδας}$, C_{min} και C_{max} σταθερής κατάστασης του RoActemra ήταν $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ και $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, C_{min} , και C_{max} ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} , και μετά από 10 εβδομάδες για τη C_{max} .

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η t_{max} που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων RoActemra στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδορίας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδόρια χορήγηση, ο εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση φαινόμενος $t_{1/2}$ είναι έως και 12 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) σε σταθερή κατάσταση.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (ΦΚ) του RoActemra σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης

δεδομένων 149 ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα ή 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε είχε την ίδια δομή με το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού που είχε αναπτυχθεί παλαιότερα βάσει δεδομένων από ασθενείς με ρευματοειδή αρτηρίτιδα (βλέπε Πίνακα 8).

Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

Tocilizumab ΦΚ παράμετροι	Υποδόριο	
	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C _{max} (μg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{trough} (μg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{mean} (μg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Συσσώρευση C _{max}	2,18	8,88
Συσσώρευση C _{trough}	5,61	9,59
Συσσώρευση C _{mean} ή AUC _t	2,81	10,91

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση του RoActemra κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση του RoActemra κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC_t) επετεύχθη κατά την εβδομάδα 14 στην ομάδα της δόσης κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατά την εβδομάδα 17 στην ομάδα της δόσης κάθε εβδομάδα.

Βάσει του τρέχοντος χαρακτηρισμού της φαρμακοκινητικής, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% του RoActemra σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ρευματοειδούς αρτηρίτιδας. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους και επομένως η κλινική σημασία τους είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Για το δοσολογικό σχήμα 162 mg κάθε εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η C_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς βάρους μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg (n = 7).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η t_{1/2} απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T_{max} ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση του RoActemra και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση του tocilizumab κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,09 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,37 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση να είναι 7,46 L.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση του RoActemra ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 6,7 mL/h σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, σε σταθερή κατάσταση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ του RoActemra κυμαινόταν μεταξύ 18,3 και 18,9 ημερών για το εβδομαδιαίο σχήμα των 162 mg, και μεταξύ 4,2 και 7,9 ημερών για το σχήμα των 162 mg ανά δύο εβδομάδες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, όταν η ολική κάθαρση του RoActemra καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του RoActemra. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού στις μελέτες της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του RoActemra.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στη μελέτη της ΓΚΑ είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική εκτίμηση (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην έκθεση στο RoActemra σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του RoActemra .

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα: Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του RoActemra.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης καθώς τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με RoActemra. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνης διάρκειας μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με έλλειψη IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με tocilizumab στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του RoActemrab σε πθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο,

παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με το RoActemra.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς επίμυες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του RoActemra στους πθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
L-αργινίνη
L-αργινίνη υδροχλωρική
L-μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Επί απουσίας μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, το RoActemra πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα 8 ωρών και δεν θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε.
Διατηρείστε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 0,9 ml σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστομερής σφραγίδα με κάλυμμα πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βουτυλίου με επένδυση φθοριοηθιλικής).

Μεγέθη συσκευασίας 4 προγεμισμένων συριγγών και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το RoActemra παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, η οποία προσαρμόζεται σε συσκευή ασφαλείας βελόνας. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C to 28°C) περιμένοντας 25 έως 30 λεπτά πριν από την ένεση του RoActemra. Η σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του RoActemra σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

16 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
ΗΠΑ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας
Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα παρέχει εκπαιδευτικό πακέτο καλύπτοντας τις θεραπευτικές ενδείξεις της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, της συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας και της Γιγαντοκυτταρικής Αρτηρίτιδας σε όλους τους ιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφήσουν/χορηγήσουν το RoActemra και το οποίο θα αποτελείται από τα ακόλουθα:

- Πληροφορίες για το Γιατρό
- Πληροφορίες για το Νοσηλεύτη
- Πληροφορίες για τον Ασθενή

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με το σχέδιο επικοινωνίας, με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

Οι Πληροφορίες για το Γιατρό θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Υπολογισμό δόσης (ασθενείς με RA, συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ), προετοιμασία για την έγχυση και το ρυθμό έγχυσης
- Κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
 - Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης
 - Το προϊόν πιθανόν να μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας οξείας λοίμωξης καθυστερώντας τη διάγνωση
- Σοβαρές αντιδράσεις κατά την ένεση/έγχυση και η διαχείρισή τους
- Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και η διαχείρισή τους
- Κίνδυνος γαστρεντερικών διατρήσεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή εντερικού έλκους
- Αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου
- Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή (να δίνονται στους ασθενείς από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης)
- Διάγνωση του Συνδρόμου Ενεργοποίησης των Μακροφάγων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ
- Συστάσεις για διακοπές της δόσης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι Πληροφορίες για το Νοσηλεύτη θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Αποφυγή ιατρικών σφαλμάτων και αντιδράσεων κατά την ένεση/έγχυση
 - Προετοιμασία της ένεσης/έγχυσης
 - Ρυθμός έγχυσης
- Παρακολούθηση του ασθενούς για αντιδράσεις κατά την ένεση/έγχυση
- Αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (με οδηγίες χρήσης για την υποδόρια μορφή)
- Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Επιπλέον, ορισμένες προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να επανεμφανιστούν.

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν RoActemra μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή.

- για την αντιμετώπιση του κινδύνου των αλλεργικών αντιδράσεων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 80 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό
νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
80 mg / 4 ml
1 φιαλίδιο των 4 ml
4 φιαλίδια των 4 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κοντί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 200 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό
νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
200 mg / 10 ml
1 φιαλίδιο των 10 ml
4 φιαλίδια των 10 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κοντί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 400 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό
νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
400 mg / 20 ml
1 φιαλίδιο των 20 ml
4 φιαλίδια των 20 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση
Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-Ιστιδίνη, L-Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-Αργινίνη, L-Αργινίνη υδροχλωρική, L-Μεθιονίνη, Πολυσορβικό 80, Ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες

162 mg/0.9 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μόλις απομακρυνθεί από το ψυγείο, το RoActemra πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα 8 ωρών και δεν θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΜΕ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-Ιστιδίνη, L-Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-Αργινίνη, L-Αργινίνη υδροχλωρική, L-Μεθιονίνη, Πολυσορβικό 80, Ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πολυσυσκευασία: 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες.

162 mg/0.9 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μόλις απομακρυνθεί από το ψυγείο, το RoActemra πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα 8 ωρών και δεν θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Tocilizumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-Ιστιδίνη, L-Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-Αργινίνη, L-Αργινίνη υδροχλωρική, L-Μεθιονίνη, Πολυσορβικό 80, Ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες. Το περιεχόμενο μίας πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.
162 mg/0.9 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μόλις απομακρυνθεί από το ψυγείο, το RoActemra πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα 8 ωρών και δεν θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C-8°C)

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/492/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
Tocilizumab
Ενδοφλεβίως

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg / 4 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 20 mg/ml στείο πυκνό διάλυμα
Tocilizumab
Ενδοφλεβίως

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg / 10 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 20 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
Tocilizumab
Ενδοφλεβίως

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια έγχυση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg / 20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

RoActemra 162 mg ένεση
Tocilizumab
ΥΔ

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg/0.9 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

RoActemra 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Tocilizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε μόνο για σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το RoActemra.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού σας δοθεί το RoActemra
3. Πώς χορηγείται το RoActemra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το RoActemra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία tocilizumab, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα), το οποίο αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης) που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος και δεσμευοντάς την μπορεί να μειωθεί η φλεγμονή στο σώμα σας. Το RoActemra συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων και επίσης μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το RoActemra έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να κάνετε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

- **Το RoActemra χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων** με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές. Το RoActemra χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Εντούτοις, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.
- Το RoActemra μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ενηλίκων οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη εάν έχουν σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- **Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ).** Το RoActemra χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν *ενεργό συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)*, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και πυρετό και εξάνθημα. Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)**. Το RoActemra χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)**, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το RoActemra χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής NIA και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το RoActemra

Δεν πρέπει να σας δοθεί το RoActemra

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην tocilizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο που σας κάνει την έγχυση.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το νοσοκόμο σας προτού σας δοθεί το RoActemra.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών ή εξάνθημα του δέρματος, κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της έγχυσης **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοίμωξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το RoActemra μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με RoActemra. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος** ή **εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σας σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το RoActemra, ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει **εμβολιαστεί πρόσφατα** (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε το γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά, πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με RoActemra. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνετε το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λαμβάνετε το RoActemra.

- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε το γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε RoActemra.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν σας δοθεί το RoActemra και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων**, (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ειδικών κυττάρων του αίματος), απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το RoActemra.

Άλλα φάρμακα και RoActemra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα (ή παίρνει το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής), ή έχετε πάρει πρόσφατα οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή. Το RoActemra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, **ενημερώστε το γιατρό σας**:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- ατορβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των **επιπέδων χοληστερόλης**
- αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **υψηλής αρτηριακής πίεσης**
- θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **άσθματος**
- βαρφαρίνη ή rhenprocoumon, χρησιμοποιούνται ως **αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος**
- φαινυτοΐνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **σπασμών**
- κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται για την **καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος** σε μεταμόσχευση οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), που χρησιμοποιείται για την **ανακούφιση του άγχους**

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το RoActemra δεν ενδείκνυται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας.

Κόηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Σταματήστε το θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί το RoActemra και επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το RoActemra περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα από αυτήν τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές.

Το RoActemra περιέχει νάτριο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 26,55 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 1.200 mg. Λάβετε το υπόψη εάν είστε σε δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο. Ωστόσο, οι δόσεις κάτω από 1.025 mg αυτού του φαρμάκου περιέχουν λιγότερο από 23 mg νατρίου, δηλαδή είναι πρακτικά “ελεύθερο νατρίου”.

3. Πώς χορηγείται το RoActemra

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από τον γιατρό σας.

Το RoActemra θα σας χορηγηθεί **μέσω ενστάλαξης στη φλέβα, από γιατρό ή νοσοκόμο**. Θα αραιώσουν το διάλυμα, θα προετοιμάσουν την ενδοφλέβια έγχυση και θα σας παρακολουθούν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία.

Ενήλικες ασθενείς με PA

Η συνήθης δόση του RoActemra είναι 8 mg ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 4 mg/ kg, μετά να την αυξήσει ξανά σε 8 mg/ kg όταν είναι απαραίτητο.

Στους ενήλικες το RoActemra θα χορηγείται μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μιας ώρας.

Παιδιά με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με συστηματική ΝΙΑ θα χορηγείται RoActemra μια φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση RoActemra εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **10 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με πολυαρθρική ΝΙΑ θα χορηγείται RoActemra μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Εάν σας χορηγείται μεγαλύτερη δόση RoActemra από την κανονική

Δεδομένου ότι το RoActemra σας χορηγείται από γιατρό ή νοσηλεύτη, είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με το γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μία δόση RoActemra

Δεδομένου ότι το RoActemra σας χορηγείται από γιατρό ή νοσηλεύτη, δεν είναι πιθανό να ξεχάσετε κάποια δόση. Εάν ωστόσο ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό σας ή το νοσοκόμο σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RoActemra μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν τουλάχιστον και μέχρι 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του RoActemra.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: Ενημερώστε το γιατρό αμέσως.
Αυτές είναι συχνές: Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 χρήστες

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα,
- πόνος στο στομάχι

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 σε κάθε 10 χρήστες

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 χρήστες

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχειλίου έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα) που ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι,
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) στα κάτω άκρα, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία),
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χοληρυθρίνης που φαίνονται στις εξετάσεις αίματος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 100 χρήστες

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10.000 χρήστες

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στις εξετάσεις αίματος.
- σύνδρομο stevens-johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Παιδιά με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, διάρροια, χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και υψηλότερα ηπατικά ένζυμα.

Παιδιά με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (NIA)

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μερικές ανεπιθύμητες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

5. Πώς να φυλάσσεται το RoActemra

Φυλάσσετε το RoActemra σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RoActemra

- Η δραστική ουσία είναι η tocilizumab.
Κάθε φιαλίδιο 4 ml περιέχει 80 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο 10 ml περιέχει 200 mg tocilizumab (20 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 400 mg tocilizumab (20 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι: σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, δωδεκαϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόζινο φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του RoActemra και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το RoActemra είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Το RoActemra διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 4 ml, 10 ml και 20 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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 Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

or

Chugai Pharma UK Ltd.

Tel: +44 (0) 208 987 5600

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων : <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικά χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται.

Ενήλικοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/ml (0,9 %) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (0,4 ml/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική και πολυαρθρική NIA ≥ 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 100 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,4 ml/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με συστηματική NIA < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,6 ml/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) από σάκο έγχυσης 50 ml, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος RoActemra που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος RoActemra (**0,5 ml/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 ml. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 ml. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το RoActemra είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

RoActemra 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα. Tocilizumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το RoActemra.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το RoActemra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το RoActemra και ποια είναι η χρήση του

Το RoActemra περιέχει τη δραστική ουσία tocilizumab, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το RoActemra χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

- **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)**, μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
- **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)**, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το RoActemra συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το RoActemra έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το RoActemra χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το RoActemra μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)**, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το RoActemra μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του RoActemra στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ΓΚΑ.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra

- σε περίπτωση αλλεργίας στο tocilizumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση ενεργού, σοβαρής λοίμωξης.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε ένα γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το RoActemra.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**.
- Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του RoActemra.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοιμώξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το RoActemra μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το RoActemra. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.

- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το RoActemra, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με RoActemra. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το RoActemra.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε RoActemra.
- Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
- Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν λάβετε το RoActemra, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση της υποδόριας ένεσης RoActemra σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και RoActemra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Το RoActemra μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη ή rhenprocoumon, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος
- φαινυτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σπασμών
- κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων
- βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το RoActemra δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) ή της γιγαντοκυτταρικής αρθρίτιδας (ΓΚΑ).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Το RoActemra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί RoActemra και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το RoActemra περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Η συνιστώμενη δόση

Η δόση για όλους τους ενήλικες είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Το RoActemra χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του RoActemra. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνοι σας την ένεση του RoActemra. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του RoActemra μόνοι σας.

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση RoActemra από την κανονική

Δεδομένου ότι το RoActemra χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το RoActemra

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το RoActemra ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας. Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά δύο εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας. Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε ανά μία εβδομάδα ή μία φορά ανά δύο εβδομάδες και παρέλθουν περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είναι σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του RoActemra, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το RoActemra

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το RoActemra, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το RoActemra μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του RoActemra.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε ένα γιατρό αμέσως.

Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 σε κάθε 10 χρήστες

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **αμέσως**.

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με το γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότερους

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 100 ασθενείς

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 10000 ασθενείς

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το RoActemra

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας και στο κουτί μετά το EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, το RoActemra πρέπει να χορηγηθεί σε διάστημα 8 ωρών και δεν θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 30°C.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δε χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το RoActemra

- Η δραστική ουσία είναι το tocilizumab.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg tocilizumab σε 0,9 ml .

- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-αργινίνη, L-αργινίνη υδροχλωρική, L-μεθιονίνη, Πολυσορβικό 80 και Ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του RoActemra και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το RoActemra είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το RoActemra διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα των 0,9 ml, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος tocilizumab για ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες **με πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
United Kingdom

Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00
ou
Chugai Pharma France
Tél: +33 (0) 1 56 37 05 20

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche 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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Τι πρέπει να γνωρίζω σχετικά με την ασφαλή χρήση των προγεμισμένων σύριγγών RoActemra;

Είναι σημαντικό να διαβάσετε, να κατανοήσετε και να ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες ώστε εσείς και το άτομο που σας περιθάλπει να χρησιμοποιείτε σωστά τη σύριγγα του RoActemra. Οι εν λόγω οδηγίες δεν αντικαθιστούν την εκπαίδευση από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να σας δείξει τον σωστό τρόπο παρασκευής και ένεσης πριν από την πρώτη χρήση της σύριγγας του RoActemra. Απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης τυχόν ερωτήσεις που μπορεί να έχετε. Μην αποπειραθείτε να χορηγήσετε την ένεση μέχρι να βεβαιωθείτε ότι έχετε καταλάβει τον τρόπο χρήσης της σύριγγας του RoActemra.

Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης το συνοδευτικό φυλλάδιο ασθενούς της σύριγγας του RoActemra για τις σημαντικότερες πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με το φάρμακο. Είναι σημαντικό να εξακολουθεί να σας παρακολουθεί πάροχος υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του RoActemra.

Σημαντικές πληροφορίες:

- Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα, εάν φαίνεται ότι έχει φθαρεί
- Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν είναι θαμπό, θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια
- Μην αποσυνδέετε τη σύριγγα σε καμία περίπτωση
- Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση
- Μην κάνετε τη ένεση διαπερνώντας τα ρούχα που καλύπτουν το δέρμα
- Μην επαναχρησιμοποιείτε ποτέ την ίδια σύριγγα
- Μην αγγίζετε τις ακίδες που θέτουν σε λειτουργία τη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα

Φύλαξη

Κρατάτε τη σύριγγα του RoActemra και όλα τα φάρμακα σε μέρος που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Φυλάσσετε πάντα τη σύριγγα στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2-8°C. Προστατεύετε τη σύριγγα από το να παγώσει και το φως. Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να τις προστατεύσετε από το φως και κρατήστε τις στεγνές.

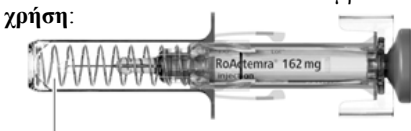
Μέρη προγεμισμένης σύριγγας

Ακίδες λειτουργίας (Μην αγγίζετε καθώς αυτό μπορεί να απλευθερώσει πρόωρα το περιβλήμα της βελόνας)

Πριν τη χρήση:



Μετά τη χρήση:



Περιβλήμα βελόνας
(το οποίο έχει
επεκταθεί και
κλειδώνει)

Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα για να χορηγήσετε την ένεσή σας:

Περιλαμβάνονται στο κουτί:

- Προγεμισμένη σύριγγα

Δεν περιλαμβάνονται στο κουτί:

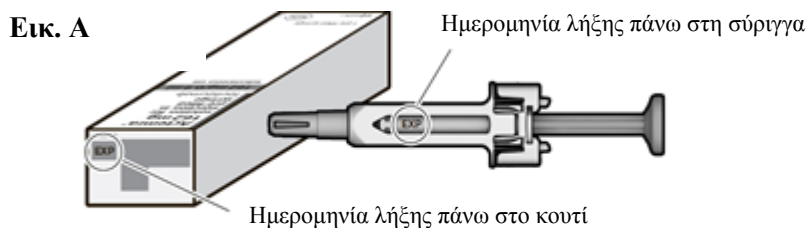
- Επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα
- Αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
- Ανθεκτικός στα τρυπήματα περιέκτης ή περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων για την ασφαλή απόρριψη του καλύμματος της βελόνας και της χρησιμοποιημένης σύριγγας

Σημείο προετοιμασίας των προμηθειών σας:

- **Βρείτε μία καλά φωτιζόμενη, καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως είναι ένα τραπέζι.**

Βήμα 1. Ελέγξτε οπτικά τη σύριγγα

- Βγάλτε το κουτί που περιέχει τη σύριγγα από το ψυγείο και ανοίξτε το κουτί. Μην αγγίζετε τις ακίδες λειτουργίας στη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα.
- Βγάλτε τη σύριγγα από το κουτί και ελέγξτε την οπτικά, ελέγχοντας παράλληλα το φάρμακο στη σύριγγα. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί και τη σύριγγα (βλέπε Εικόνα Α) για να διασφαλίσετε ότι δεν έχει παρέλθει (λήξει). Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.



Απορρίψτε τη σύριγγα και μην τη χρησιμοποιείτε, εάν:

- το φάρμακο είναι θολό
- το φάρμακο περιέχει σωματίδια
- το χρώμα του φαρμάκου είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός άχρωμο έως κιτρινωπό
- οποιοδήποτε μέρος της σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί

Βήμα 2. Αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου

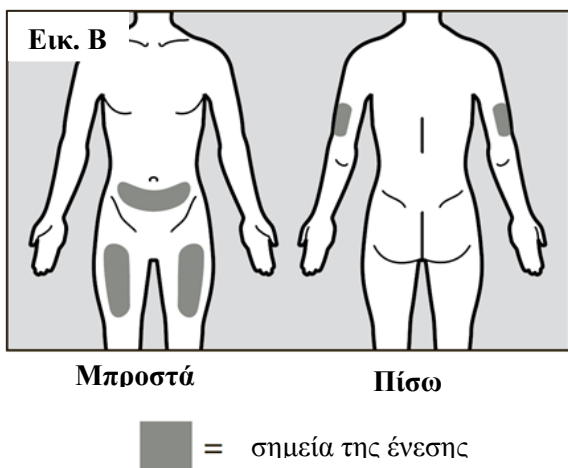
- Μην αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας στη σύριγγά σας μέχρι το Βήμα 5. Πρόωρη απομάκρυνση του καπακιού της βελόνας μπορεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μπλοκάρει τη βελόνα.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 25-30 λεπτά μέχρι να ζεσταθεί. Εάν δεν αφήσετε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση, και μπορεί να είναι δύσκολο να πιέσετε το έμβολο.
- Μην θερμάνετε τη σύριγγα με κανένα άλλο τρόπο.

Βήμα 3. Πλύνετε τα χέρια σας

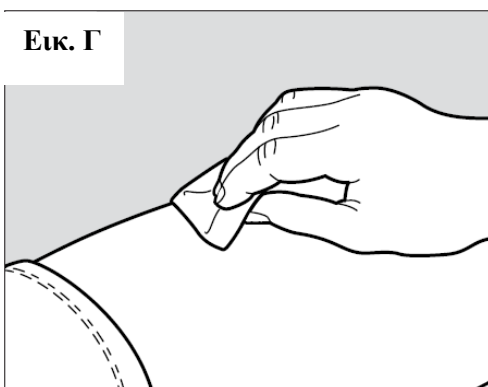
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Βήμα 4. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

- Τα συνιστώμενα σημεία της ένεσης είναι το μπροστινό και το μεσαίο τμήμα των μηρών σας και το κάτω μέρος της κοιλιάς στην περιοχή κάτω από τον αφαλό, εξαιρουμένης της περιοχής διαμέτρου 5 εκατοστών περιμετρικά του αφαλού. (Βλέπε Εικόνα Β)
- Εάν χορηγεί την ένεση ένα άτομο που φροντίζει τον ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επίσης, η εξωτερική περιοχή του μπράτσου. (Βλέπε Εικόνα Β)



- Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον τρία εκατοστά από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση.
- Μην κάνετε την ένεση σε περιοχές που θα μπορούσαν να ερεθιστούν από ζώνη ή ζωνάρι. Μην κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.
- Καθαρίστε την περιοχή που επιλέξατε για να πραγματοποιήσετε την ένεση χρησιμοποιώντας επίθεμα με οινόπνευμα (Βλέπε Εικόνα Γ) για να μειώσετε τον κίνδυνο λοίμωξης.

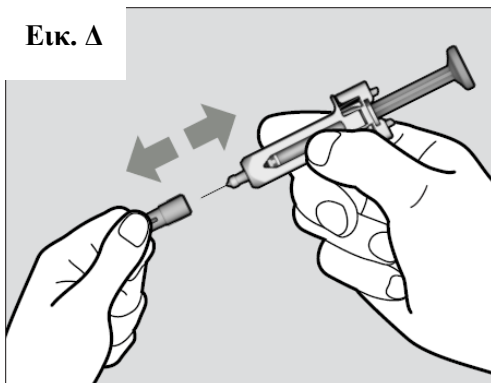


- Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει για περίπου 10 δευτερόλεπτα.
- Προσέξτε να μην αγγίζετε την περιοχή που καθαρίζατε πριν από τη χορήγηση της ένεσης. Μην αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή.

Βήμα 5. Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας

- Μην κρατάτε τη σύριγγα από το έμβολο όταν αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας.
- Κρατάτε σταθερά το περίβλημα της βελόνας της σύριγγας με το ένα χέρι και τραβήξτε το καπάκι της βελόνας με το άλλο χέρι. (Βλέπε Εικόνα Δ). Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας, θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του ατόμου που σας φροντίζει ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.

Εικ. Δ



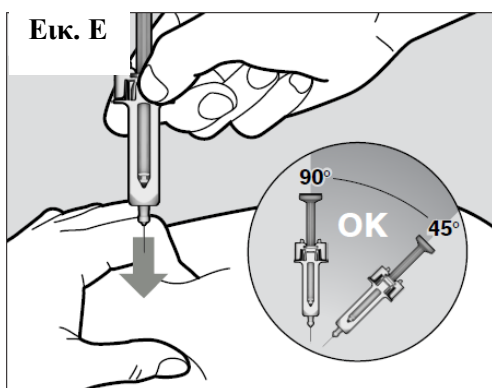
- Μην αγγίζετε τη βελόνα ή μην την αφήσετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.
- Μπορεί να δείτε μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Απορρίψτε το καπάκι της βελόνας στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις αφαιρεθεί το καπάκι της βελόνας.

- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 5 λεπτά από την απομάκρυνση του καπακιού, η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, και πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα σύριγγα. Εάν το καπάκι της βελόνας απομακρύνεται για περισσότερα από 5 λεπτά, μπορεί να είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί μία ένεση καθώς το φάρμακο μπορεί να στεγνώσει και η βελόνα να μπλοκάρει.
- Μην επανασυνδέσετε ποτέ το καπάκι της βελόνας μετά από την αφαίρεσή του.

Βήμα 6. Χορηγήστε την ένεση

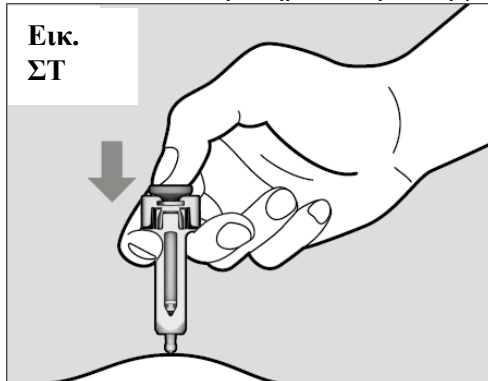
- Κρατήστε τη σύριγγα άνετα στο χέρι σας.
- Για να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα μπορεί να εισαχθεί σωστά κάτω από το δέρμα, ανασηκώστε μία δίπλωση χαλαρού δέρματος στο καθαρό σημείο της ένεσης με το ελεύθερο χέρι σας. Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε το δέρμα για να διασφαλίσετε ότι πραγματοποιείτε την ένεση κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό) αλλά όχι βαθύτερα (στον μυ). Η ένεση στον μυ θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση.
- Μην κρατάτε ή πιέζετε το έμβολο ενώ εισάγεται η βελόνα στο δέρμα.
- Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° έως 90° με γρήγορη, σταθερή κίνηση. (Βλέπε Εικόνα Ε).



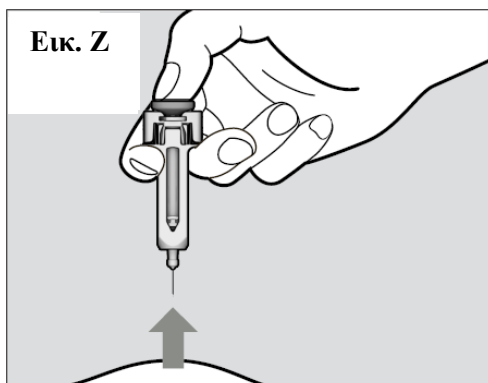
Είναι σημαντικό να επιλέξετε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι η φαρμακευτική αγωγή παρέχεται κάτω από το δέρμα (στο λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση θα είναι επώδυνη και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μην δράσει.

- Στη συνέχεια, κρατήστε τη σύριγγα σταθερή στη θέση της και απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.

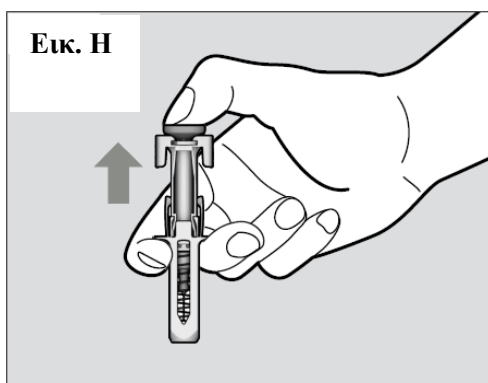
- Ενέστε αργά όλο το φάρμακο πιέζοντας απαλά όλο το έμβολο προς τα κάτω. (Βλέπε Εικόνα ΣΤ). Πρέπει να πιέσετε μέχρι τέλους το έμβολο προς τα κάτω για να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση της φαρμακευτικής αγωγής και για να διασφαλίσετε ότι οι ακίδες λειτουργίας είναι πλήρως πιεσμένες στο πλάι. Εάν το έμβολο δεν είναι πλήρως πιεσμένο, το περίβλημα της βελόνας δεν θα εκταθεί ώστε να καλύψει τη βελόνα κατά την αφαίρεσή της. Εάν η βελόνα δεν είναι καλυμμένη προχωρήστε προσεκτικά, και τοποθετήστε τη σύριγγα στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη για να αποφύγετε τραυματισμό με τη βελόνα.



- Όταν θα έχετε πύσει όλο το έμβολο προς τα κάτω, συνεχίστε να το πιέζετε για να διασφαλίσετε ότι έχει ενεθεί όλο το φάρμακο πριν απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα.
- Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο προς τα κάτω όσο τραβάτε τη βελόνα από το δέρμα στην ίδια γωνία με αυτή στην οποία το τοποθετήσατε. (Βλέπε Εικόνα Ζ)
- Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα (ξεκινώντας ξανά από το Βήμα 2). Εάν αντιμετωπίζετε ακόμα δυσκολία, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον πάροχό σας υγειονομικής περίθαλψης.



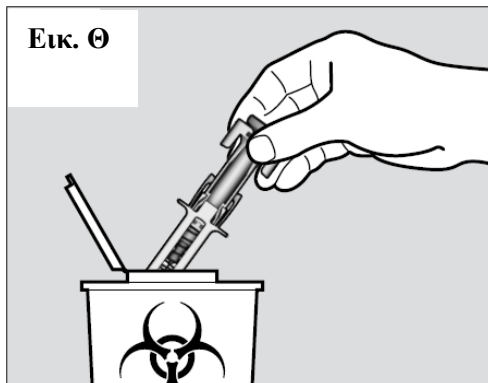
- Μόλις η βελόνα έχει αφαιρεθεί πλήρως από το δέρμα, μπορείτε να απελευθερώσετε το έμβολο, επιτρέποντας στο περίβλημα της βελόνας να προστατεύσει τη βελόνα. (Βλέπε Εικόνα Η)



- Εάν βλέπετε σταγόνες αίμα στο σημείο της ένεσης, μπορείτε να πιέσετε το σημείο της ένεσης για 10 περίπου δευτερόλεπτα με ένα αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα.
- Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.

Βήμα 7. Απορρίψτε τη σύριγγα

- Μην προσπαθήσετε να καλύψετε πάλι τη σύριγγα.
- Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Ζητήστε πληροφορίες από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τα σημεία από τα οποία μπορείτε να προμηθευτείτε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων ή σχετικά με τα άλλα είδη ανθεκτικού στα τρυπήματα περιέκτη που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε για να απορρίψετε με ασφάλεια τις χρησιμοποιημένες σας σύριγγες, εάν δεν έχετε. (Βλέπε Εικόνα Θ)



Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης οδηγίες σχετικά με τον σωστό τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών. Μπορεί να υπάρχουν τοπικές ή κρατικές διατάξεις σχετικά με τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών.

Μην απορρίπτετε χρησιμοποιημένες σύριγγες ή τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη στα οικιακά απορρίμματα και μην τις ανακυκλώνετε.

- Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας.
- Κρατάτε πάντα τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη σε σημείο που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (επίσης, γνωστή ως «αναφυλαξία», όταν πρόκειται για έντονη αντίδραση)

Εάν αναπτύξετε συμπτώματα όπως είναι, μεταξύ άλλων το δερματικό εξάνθημα, ο κνησμός, τα ρίγη, το οίδημα του προσώπου, των χειλών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, ο πόνος στον θώρακα, ο συριγμός, η δυσκολία κατά την αναπνοή ή την κατάποση, ή το αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας οποιαδήποτε στιγμή ενώ δεν βρίσκεστε στην κλινική κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση του RoACTEMRA, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως περίθαλψη για την αντιμετώπιση της επείγουσας κατάστασης.

Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τον πρόωμο εντοπισμό και τη θεραπεία για τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης

Να βρίσκεστε σε εγρήγορση για τα πρώτα σημεία λοίμωξης, όπως είναι τα εξής:

- σωματικά άλγη, πυρετός, ρίγη
- βήχας, θωρακική δυσφορία/σφίξιμο, δύσπνοια
- ερυθρότητα, καύσος, μη συνηθισμένο πρήξιμο του δέρματος ή των αρθρώσεων
- κοιλιακό άλγος/ευαισθησία και/ή αλλαγή στη λειτουργία των εντέρων

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας και αναζητήστε ιατρική συμβουλή χωρίς καθυστέρηση εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αρχίσει να εμφανίζετε λοίμωξη.

Εάν έχετε ανησυχίες ή ερωτήσεις σχετικά με τη σύριγγα, επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.