

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun mL di concentrato contiene 20 mg di tocilizumab*.

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

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

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

RoActemra è indicato per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

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

può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

RoActemra in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra è indicato per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor t cell*) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, di COVID-19, dell'AIGs, dell'AIGp o della CRS.

A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Posologia

Pazienti affetti da AR

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

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

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

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

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

- Bassa conta piastrinica

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

Pazienti affetti da COVID-19

La posologia raccomandata per il trattamento di COVID-19 è una singola infusione endovenosa di 8 mg/kg della durata di 60 minuti in pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica; vedere paragrafo 5.1. Se i segni o i sintomi clinici peggiorano o non migliorano dopo la prima dose, può essere somministrata un'ulteriore infusione di RoActemra di 8 mg/kg. L'intervallo tra le due infusioni deve essere di almeno 8 ore.

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

La somministrazione di RoActemra è non raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 che presentano una qualsiasi delle seguenti alterazioni dei valori di laboratorio:

<u>Tipo di esame di laboratorio</u>	<u>Valori di laboratorio</u>	<u>Azione</u>
Enzimi epatici	≥ 10 volte ULN	La somministrazione di RoActemra è non raccomandata.
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1 \times 10^9/L$	
Conta piastrinica	$< 50 \times 10^3/\mu L$	

Sindrome da rilascio di citochine (CRS) (adulti e pazienti pediatrici)

La posologia raccomandata per il trattamento della CRS mediante infusione endovenosa della durata di 60 minuti è pari a 8 mg/kg nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o a 12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore a 30 kg. RoActemra può essere somministrato in monoterapia o in associazione con corticosteroidi.

In assenza di miglioramento clinico dei segni e dei sintomi di CRS dopo la prima dose, possono essere somministrate fino a 3 dosi supplementari di RoActemra. L'intervallo tra dosi consecutive deve essere di almeno 8 ore. Nei pazienti affetti da CRS sono sconsigliate dosi superiori a 800 mg per infusione.

I pazienti affetti da CRS severa o potenzialmente letale presentano spesso citopenia o livelli elevati di ALT o AST dovuti al tumore maligno sottostante, a una precedente chemioterapia mirata alla deplezione dei linfociti o alla CRS.

Popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

Pazienti affetti da AIGs:

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

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

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

- Bassa conta piastrinica

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

Non ci sono dati clinici sufficienti per valutare l'impatto di una riduzione della dose di tocilizumab nei pazienti con sJIA che hanno avuto anomalie di laboratorio

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

Pazienti affetti da AIGp

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

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

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

- Bassa conta piastrinica

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

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

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

Anziani

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

Dopo diluizione, RoActemra per il trattamento di pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp, CRS e COVID-19 deve essere somministrato come infusione endovenosa della durata di un'ora.

Pazienti affetti da AR, AIGs, AIGp, CRS e COVID-19 di peso ≥ 30 kg

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

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

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso < 30 kg

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

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

Se si manifestano segni e sintomi di una reazione correlata all'infusione, rallentare o interrompere l'infusione e somministrare subito medicinali/cure di supporto appropriati; vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, gravi, ad eccezione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Pazienti affetti da AR, AIGp e AIGs

Infezioni

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

Si raccomanda di attuare un monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con trattamenti biologici, poiché segni e sintomi di un'inflammazione acuta potrebbero

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

Tubercolosi

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

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

Riattivazione virale

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

Complicanze della diverticolite

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

Reazioni di ipersensibilità

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

Epatopatia attiva e compromissione epatica

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

Epatotossicità

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

Durante il trattamento con RoActemra è stato osservato severo danno epatico indotto da farmaco, tra cui insufficienza epatica acuta, epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). Casi di danno epatico severo si sono verificati tra le 2 settimane e oltre i 5 anni successivi all'inizio del trattamento con RoActemra. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica che hanno comportato il trapianto di fegato. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di danno epatico.

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

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

Anormalità ematologiche

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

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

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

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

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

Parametri lipidici

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

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

Disordini neurologici

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

Neoplasie

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

Vaccinazioni

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

Rischio cardiovascolare

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

Associazione con antagonisti del TNF

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

Sodio

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

Pazienti affetti da COVID-19

- L'efficacia di RoActemra nei pazienti affetti da COVID-19 che non presentano livelli elevati di CRP (proteina C reattiva) non è stata stabilita; vedere paragrafo 5.1
- RoActemra non deve essere somministrato nei pazienti affetti da COVID-19 che non sono in trattamento con corticosteroidi sistemici poiché un aumento di mortalità non può essere escluso in questo sottogruppo, vedere paragrafo 5.1

Infezioni

RoActemra non deve essere somministrato nei pazienti affetti da COVID-19 che presentano qualsiasi altra infezione attiva severa concomitante. Gli operatori sanitari devono prestare attenzione nel considerare l'uso di RoActemra nei pazienti con un'anamnesi di infezioni ricorrenti o croniche o con patologie preesistenti (quali diverticolite, diabete e malattia polmonare interstiziale) che potrebbero predisporre i pazienti alle infezioni.

Epatotossicità

I pazienti affetti da COVID-19 ricoverati in ospedale possono presentare livelli elevati di ALT o AST. L'insufficienza multiorgano con interessamento del fegato è una nota complicanza di COVID-19 severo. Nel decidere di somministrare tocilizumab si deve soppesare il beneficio potenziale apportato dal trattamento di COVID-19 rispetto ai rischi potenziali del trattamento acuto con tocilizumab. La somministrazione del trattamento con RoActemra è non raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 con livelli elevati di ALT o AST superiori a 10 volte ULN. Nei pazienti affetti da COVID-19 i valori di ALT/AST devono essere monitorati secondo la pratica clinica standard.

Anomalie di laboratorio

La somministrazione del trattamento non è raccomandata nei pazienti affetti da COVID-19 che sviluppano una ANC < 1 x 10⁹/L o una conta piastrinica < 50 x 10³/μL. La conta di neutrofili e piastrine deve essere monitorata secondo la pratica clinica standard; vedere paragrafo 4.2.

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

RoActemra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8, capogiri).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

Le ADR più comunemente riportate (verificatesi in $\geq 5\%$ dei pazienti trattati con tocilizumab per COVID-19) sono state aumento delle transaminasi epatiche, stipsi e infezione delle vie urinarie.

Le ADR osservate con RoActemra nelle sperimentazioni cliniche e/o nell'esperienza post-marketing basate su segnalazioni spontanee, casi di letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nelle Tabelle 1 e 2 in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Pazienti affetti da AR

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

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

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

Tabella 1. Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AR trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX o altri DMARD nel periodo di doppio cieco controllato o durante l'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti (PT)			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia, ipofibrinogenemia		
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (fatale) ^{1, 2,3}
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie vascolari		Iperensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazione della bocca, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica	
Patologie epatobiliari				Danno epatico da farmaci, epatite, ittero. Molto raro: insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³
Patologie renali e urinarie			Litiasi renale	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categorie di frequenza con termini preferiti (PT)			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità		
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*		

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

¹ Vedere paragrafo 4.3

² Vedere paragrafo 4.4

³ Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata negli studi clinici controllati. La categoria di frequenza è stata stimata come limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% calcolato sulla base del numero totale di pazienti esposti a TCZ negli studi clinici.

Infezioni

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

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

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

Patologia polmonare interstiziale

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

Perforazione gastrointestinale

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

Reazioni correlate all'infusione

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

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

Immunogenicità

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

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

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

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

Piastrine

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

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

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

Aumento delle transaminasi epatiche

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

L'aggiunta di medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX) a tocilizumab in monoterapia ha determinato una maggiore frequenza di tali aumenti. Aumenti di ALT/AST > 5 volte ULN sono

stati osservati nello 0,7% dei pazienti trattati con tocilizumab in monoterapia e nell'1,4% dei pazienti trattati con tocilizumab più DMARD, la maggior parte dei quali ha dovuto sospendere definitivamente il trattamento con tocilizumab. Durante il periodo di doppio-cieco controllato, l'incidenza di bilirubina indiretta più alta rispetto al limite superiore del valore normale, rilevata come parametro di laboratorio abituale, è del 6,2% nei pazienti trattati con 8 mg/kg di tocilizumab + DMARD. Un totale di 5,8 % dei pazienti ha sperimentato un aumento della bilirubina indiretta da > 1 a 2 x ULN e lo 0,4% ha avuto un rialzo di > 2 x ULN.

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

Parametri lipidici

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

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

Neoplasie

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

Reazioni cutanee

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

Pazienti affetti da COVID-19

La valutazione della sicurezza di RoActemra in pazienti affetti da COVID-19 si è basata su 3 sperimentazioni randomizzate, in doppio cieco e controllate con placebo (studi ML42528, WA42380 e WA42511). Complessivamente, in questi studi RoActemra è stato somministrato a 974 pazienti. La raccolta dei dati di sicurezza dello studio RECOVERY è stata limitata e non viene presentata in questa sede.

Le seguenti reazioni avverse, riportate nella Tabella 2 in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, derivano da eventi che si sono manifestati in almeno il 3% dei pazienti trattati con RoActemra e più comunemente rispetto a quelli in pazienti trattati con placebo nella popolazione aggregata degli studi clinici ML42528, WA42380 e WA42511 valutabile ai fini della sicurezza.

Tabella 2. Elenco delle reazioni avverse¹ identificate nella popolazione aggregata valutabile per la sicurezza degli studi clinici condotti con RoActemra su pazienti affetti da COVID-19²

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Infezioni e infestazioni		Infezione delle vie urinarie
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		Ansia, insonnia
Patologie vascolari		Ipertensione
Patologie gastrointestinali		Stipsi, diarrea, nausea
Patologie epatobiliari		Transaminasi epatiche aumentate

¹ I pazienti vengono conteggiati una volta per ogni categoria indipendentemente dal numero di reazioni.

² Include reazioni non validate segnalate negli studi WA42511, WA42380 e ML42528.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

Nella popolazione aggregata valutabile per la sicurezza degli studi ML42528, WA42380 e WA42511, i tassi di eventi di infezione/infezione grave erano bilanciati tra i pazienti affetti da COVID-19 trattati con tocilizumab (30,3%/18,6%, n = 974) e quelli trattati con placebo (32,1%/22,8%, n = 483).

Il profilo di sicurezza osservato nel gruppo di trattamento con corticosteroidi sistemici al basale era in linea con il profilo di sicurezza di tocilizumab nella popolazione globale presentato nella Tabella 2. In questo sottogruppo, le infezioni e le infezioni gravi si sono manifestate rispettivamente nel 27,8% e nel 18,1% dei pazienti trattati con tocilizumab e.v. e nel 30,5% e nel 22,9% dei pazienti trattati con placebo.

Alterazione dei valori di laboratorio

L'incidenza delle alterazioni dei valori di laboratorio è stata generalmente simile tra i pazienti affetti da COVID-19 trattati con una o due dosi di RoActemra e.v. e quelli trattati con placebo nelle sperimentazioni randomizzate, in doppio cieco e controllate con placebo, con poche eccezioni. La riduzione del numero di piastrine e di neutrofili e gli aumenti di ALT e AST sono stati più frequenti tra i pazienti trattati con RoActemra e.v. rispetto ai trattati con placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti affetti da AIGs e AIGp

Il profilo di sicurezza di tocilizumab nelle popolazioni pediatriche è sintetizzato nei paragrafi sulla AIGp e AIGs che seguono. In generale, le ADR nei pazienti con AIGp e AIGs sono risultate simili a quelle individuate nei pazienti con AR, vedere paragrafo 4.8.

Le ADR nei pazienti con AIGp e AIGs trattati con tocilizumab sono riportate nella Tabella 3 e presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) o non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Tabella 3. Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti affetti da AIGs o AIGp trattati con tocilizumab in monoterapia o in associazione con MTX nell'ambito delle sperimentazioni cliniche

Classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA	(Termini preferiti) PT	Frequenza		
		Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni		Molto comune	Comune	Non comune
	Infezioni delle vie aeree superiori	AIGp, AIGs		
	Nasofaringite	AIGp, AIGs		
Patologie del sistema nervoso				
	Cefalea	AIGp	AIGs	
Patologie gastrointestinali				
	Nausea		AIGp	
	Diarrea		AIGp, AIGs	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione				
	Reazioni dovute all'infusione		AIGp ¹ , AIGs ²	
Esami diagnostici				
	Transaminasi epatiche aumentate		AIGp	
	Conta dei neutrofili diminuita	AIGs	AIGp	
	Conta delle piastrine diminuita		AIGs	AIGp
	Colesterolo aumentato		AIGs	AIGp

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

Pazienti affetti da AIGp

Il profilo di sicurezza di RoActemra in formulazione endovenosa nei soggetti affetti da AIGp è stato studiato in 188 pazienti di età compresa tra 2 e 17 anni. L'esposizione totale di pazienti è stata 184,4 anni-paziente. La frequenza di ADRs nei pazienti affetti da AIGp può essere osservata in Tabella 3. In generale, nei pazienti affetti da AIGp sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR e AIGs, vedere paragrafo 4.8. Rispetto alla popolazione adulta AR, eventi di nasofaringite, cefalea, nausea e diminuzione della conta dei neutrofili sono stati più frequentemente riportati nella popolazione affetta da AIGp. Eventi di colesterolo aumentato sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGp rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

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

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

Reazioni correlate all'infusione

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

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

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

Immunogenicità

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

Neutrofili

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

Piastrine

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

Aumenti delle transaminasi epatiche

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

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami eseguiti nello studio WA19977 con RoActemra in formulazione endovenosa, il 3,4% e il 10,4% dei pazienti hanno manifestato un incremento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dl e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dl in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Pazienti affetti da AIGs

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

In generale, nei pazienti affetti da AIGs sono state osservate reazioni avverse al farmaco di tipo simile a quelle riscontrate nei pazienti affetti da AR, vedere paragrafo 4.8. La frequenza di ADR nei pazienti affetti da AIGs può essere osservata in Tabella 3. Rispetto alla popolazione adulta AR, pazienti affetti da AIGs hanno manifestato con una frequenza più alta eventi di nasofaringite, diminuzione della conta dei neutrofili, aumento delle transaminasi epatiche e diarrea. Eventi di aumenti di colesterolo sono stati riportati meno frequentemente nella popolazione AIGs rispetto alla popolazione adulta AR.

Infezioni

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

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

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

Reazioni correlate all'infusione

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

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

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

Immunogenicità

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

Neutrofili

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

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

Piastrine

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

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

Aumenti delle transaminasi epatiche

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

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

Immunoglobuline G

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

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nella fase controllata con placebo di 12 settimane (studio WA18221), il 13,4% e il 33,3% dei pazienti hanno manifestato un incremento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Durante la fase di estensione in aperto (studio WA18221), il 13,2% e il 27,7% dei pazienti hanno rispettivamente manifestato un incremento post-basale del valore di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Pazienti affetti da CRS

La sicurezza di tocilizumab nella CRS è stata valutata in un'analisi retrospettiva su dati ricavati dalle sperimentazioni cliniche, in cui 51 pazienti sono stati trattati con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg nei pazienti di peso inferiore a 30 kg) per via endovenosa per la CRS indotta dai linfociti CAR-T severa o potenzialmente letale, con o senza corticosteroidi supplementari ad alte dosi. È stata somministrata una mediana di 1 dose di tocilizumab (range, 1-4 dosi).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati casi di sovradosaggio nella popolazione pediatrica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi. IL-6 è coinvolta nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

Effetti farmacodinamici

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

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

Nei pazienti affetti da COVID-19 trattati con una dose di tocilizumab 8 mg/kg somministrata per via endovenosa, già al giorno 7 sono state rilevate riduzioni dei livelli della proteina C reattiva all'interno dell'intervallo di normalità.

Pazienti affetti da AR

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con tocilizumab alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (tabella 4). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di tocilizumab alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

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

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

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

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

Tabella 4. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo / MTX / DMARD (% di pazienti)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotressato

PBO - Placebo

DMARD - Farmaco antireumatico modificante la malattia

** - $p < 0,01$; TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

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

Risposta clinica maggiore

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

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con tocilizumab si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (tabella 5).

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

Tabella 5. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

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

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

Dopo 1 anno di trattamento con tocilizumab + MTX, 85% dei pazienti (n=348) non ha avuto progressione del danno articolare, come definito dal cambiamento nel Total Sharp Score di zero o meno, rispetto al 67% dei pazienti trattati con placebo più MTX (n=290) ($p \leq 0,001$). Questo dato

rimane costante nei 2 anni di trattamento (83%; n=353). Il 93% dei pazienti (n=271) non ha avuto progressione del danno articolare tra la settimana 52 e la settimana 104.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

Livelli dell'emoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

Lo studio VI (WA19924), uno studio clinico in doppio cieco di 24 settimane che ha confrontato la monoterapia di tocilizumab con la monoterapia di adalimumab, ha coinvolto 326 pazienti affetti da AR intolleranti al MTX o per i quali il trattamento continuato con MTX era considerato inappropriato (compresi pazienti con risposta inadeguata a MTX). I pazienti nel braccio tocilizumab hanno ricevuto una infusione endovenosa (EV) di tocilizumab (8 mg/kg) ogni 4 settimane (q4w) ed una iniezione sottocute (SC) di placebo ogni 2 settimane (q2w). I pazienti nel braccio adalimumab hanno ricevuto una iniezione di adalimumab SC (40 mg) q2w ed un'infusione EV di placebo q4w. Un effetto superiore del trattamento statisticamente significativo è stato osservato in favore di tocilizumab rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'obiettivo primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli obiettivi secondari (Tabella 6).

Tabella 6: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-valore ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95% CI)	-1,5 (-1,8;-1,1)		<0.0001
Endpoint secondari – Percentuale di risposte alla settimana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

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

AR precoce, MTX naïve

Lo studio VII (WA19926), uno studio di due anni, con l'analisi primaria prevista alla settimana 52, ha valutato 1.162 pazienti adulti mai trattati in precedenza con MTX (MTX naïve), affetti da AR precoce attiva, da moderata a severa, (durata media della malattia \leq 6 mesi). Circa il 20 % dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento con DMARD diversi da MTX. Questo studio ha valutato l'efficacia di tocilizumab EV, 4 o 8 mg/kg ogni 4 settimane in terapia di combinazione con MTX, tocilizumab EV 8 mg / kg in monoterapia e MTX in monoterapia nella riduzione dei segni e dei sintomi e il tasso di progressione del danno articolare per 104 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che avevano raggiunto remissione DAS28 ($DAS28 < 2,6$) alla settimana 24. Una percentuale significativamente maggiore di pazienti nei gruppi con tocilizumab 8 mg/kg + MTX e tocilizumab in monoterapia ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al solo MTX. Il gruppo tocilizumab 8 mg/kg + MTX ha anche mostrato risultati statisticamente significativi per tutti i principali endpoint secondari. Sono state osservate risposte numericamente più elevate nel gruppo tocilizumab 8mg/kg in monoterapia rispetto al solo MTX in tutti gli endpoint secondari, inclusi endpoint radiografici. In questo studio, è stata anche analizzata la remissione ACR/EULAR (Boolean e Index) come endpoint esplorativo pre- specificato, con le risposte più elevate osservate nei gruppi tocilizumab. I risultati dello studio VII sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo studio VII (WA19926) su pazienti con AR precoce mai trattati in precedenza con MTX

		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
		Endpoint primario			
Remissione DAS28					
Settimana 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Principali Endpoint secondari			
Remissione DAS28					
Settimana 52	ACR n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
Settimana 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Settimana 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (variazione media rispetto al basale aggiustata)					
Settimana 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Endpoint Radiografici (variazione media rispetto al basale)			
Settimana 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Indice di erosione	0,05**	0,15	0,25	0,63
	Indice JSN (Joint Space Narrowing)	0,03	0,11	0,17	0,51
	Non progressione radiografica n (%) (variazione rispetto al basale di mTSS ≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		TCZ 8 mg/kg + MTX N=290	TCZ 8 mg/kg + placebo N=292	TCZ 4 mg/kg + MTX N=288	Placebo + MTX N=287
		Endpoint esplorativi			
Settimana 24: Remissione ACR/EULAR Boolean, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Settimana 52: Remissione ACR/EULAR Boolean, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
Remissione ACR/EULAR Index, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - punteggio totale di Sharp modificato

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

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

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

COVID-19

Efficacia clinica

Studio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) del RECOVERY Collaborative Group su adulti ricoverati in ospedale con diagnosi di COVID-19

Lo studio RECOVERY è stato un ampio studio randomizzato, controllato, in aperto e multicentrico condotto nel Regno Unito per valutare l'efficacia e la sicurezza di trattamenti potenziali in pazienti adulti ricoverati in ospedale affetti da COVID-19 severo. Tutti i pazienti idonei hanno ricevuto la terapia standard e sono stati sottoposti a una prima randomizzazione (principale). I pazienti idonei alla sperimentazione presentavano un sospetto clinico di infezione da SARS-CoV-2 o infezione da SARS-CoV-2 confermata dagli esami di laboratorio e nessuna controindicazione medica ai trattamenti. I pazienti con evidenza clinica di progressione di COVID-19 (da intendersi come saturazione di ossigeno < 92% in aria ambiente o trattamento con ossigenoterapia e PCR \geq 75 mg/L) sono stati considerati idonei a una seconda randomizzazione al trattamento con tocilizumab per via endovenosa o alla sola terapia standard.

Le analisi di efficacia sono state condotte nella popolazione intent-to-treat (ITT) comprendente 4116 pazienti randomizzati, con 2022 pazienti nel braccio tocilizumab + terapia standard e 2094 pazienti nel braccio con sola terapia standard. Le caratteristiche al basale circa gli aspetti demografici e gli aspetti di malattia relative alla popolazione ITT erano ben bilanciate tra i bracci di trattamento. L'età media dei partecipanti era di 63,6 anni (deviazione standard [DS] 13,6 anni). La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (67%) e caucasica (76%). Il livello mediano (range) della PCR era di 143 mg/L (75-982).

Al basale, lo 0,2% (n = 9) dei pazienti non era sottoposto a ossigenoterapia supplementare, il 45% dei pazienti necessitava di ossigeno a bassi flussi, il 41% dei pazienti necessitava di ventilazione non invasiva o di ossigeno ad alti flussi e il 14% dei pazienti necessitava di ventilazione meccanica invasiva; l'82% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi sistemici (da intendersi come pazienti che avevano iniziato il trattamento con corticosteroidi sistemici prima o al momento della randomizzazione). Le comorbilità più comuni erano diabete (28,4%), cardiopatia (22,6%) e malattia polmonare cronica (23,3%).

L'outcome primario era il tempo al decesso fino al giorno 28. L'hazard ratio del confronto tra il braccio tocilizumab + terapia standard e il braccio sottoposto alla sola terapia standard era pari a 0,85 (IC al 95%: 0,76; 0,94), un risultato statisticamente significativo (p = 0,0028). Le probabilità stimate di decesso entro il giorno 28 erano del 30,7% e del 34,9% rispettivamente nel braccio tocilizumab e nel braccio sottoposto alla terapia standard. La differenza di rischio è stata stimata al -4,1% (IC al 95%: -7,0%; -1,3%), in linea con l'analisi primaria. L'hazard ratio era pari a 0,79 (IC al 95%: 0,70; 0,89) nel sottogruppo predefinito di pazienti in trattamento con corticosteroidi sistemici al basale e a 1,16 (IC al 95%: 0,91; 1,48) nel sottogruppo predefinito di pazienti non in trattamento con corticosteroidi sistemici al basale.

Il tempo mediano alle dimissioni dall'ospedale è stato di 19 giorni nel braccio tocilizumab + terapia standard e > 28 giorni nel braccio sottoposto alla sola terapia standard (hazard ratio [IC al 95%] = 1,22 [1,12; 1,33]).

Tra i pazienti non sottoposti a ventilazione meccanica invasiva al basale, la percentuale di pazienti per i quali si è resa necessaria la ventilazione meccanica o che sono deceduti entro il giorno 28 è stata pari al 35% (619/1754) nel braccio tocilizumab + terapia standard e al 42% (754/1800) nel braccio trattato solo con la sola terapia standard (rischio relativo [IC al 95%] = 0,84, [0,77; 0,92] p < 0,0001).

Popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs

Efficacia clinica

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

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

Risposta clinica

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

Le percentuali di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30, 50, 70 e 90 per l'AIG sono riassunte nella Tabella 8.

Tabella 8. Tassi di risposta ACR dell'AIG alla settimana 12 (% di pazienti)

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

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

Effetti sistemici

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

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

Riduzione dei corticosteroidi

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

Esiti correlati alla salute e alla qualità della vita

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

Parametri di laboratorio

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

Pazienti affetti da AIGp

Efficacia clinica

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

Risposta clinica

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

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

Durante la fase di interruzione (Parte II), la percentuale di pazienti che hanno conseguito risposte ACR 30/50/70 per l'AIG alla Settimana 40 rispetto al basale sono mostrate nella Tabella 9. In questa analisi statistica, i pazienti che avevano avuto una riacutizzazione della malattia (e che erano usciti dal trattamento con TCZ) durante la Parte II o che interrompevano lo studio, sono stati classificati come non-responders. Una analisi aggiuntiva delle risposte ACR per l'AIG che considerava i dati osservati alla Settimana 40, indipendentemente dallo stato di riacutizzazione della malattia, aveva mostrato che alla Settimana 40 il 95,1 % dei pazienti che avevano ricevuto la terapia continuativa di TCZ, aveva raggiunto l'ACR30 per l'AIG o più alta.

Tabella 9. Tassi di risposta ACR dell'AIGp alla settimana 40 relativi al Basale (percentuale di pazienti)

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

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

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

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

I tassi di risposta ACR sono stati numericamente inferiori nei pazienti con un trattamento precedente con un farmaco biologico, come mostrato nella tabella 10.

Tabella 10. Numero e proporzione di pazienti con riacutizzazione da AIG ACR30 per l'AIG e Percentuale di pazienti con risposte AIG ACR30/50/70/90 per l'AIG alla settimana 40, in relazione a utilizzo precedente di un biologico (popolazione ITT – Parte dello Studio II)

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

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

CRS

L'efficacia di RoActemra nel trattamento della CRS è stata valutata in un'analisi retrospettiva su dati ricavati da sperimentazioni cliniche condotte con terapie basate su linfociti CAR-T (tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) per il trattamento di tumori maligni ematologici. I pazienti valutabili sono stati trattati con tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg nei pazienti di peso < 30 kg) per CRS severa o potenzialmente letale, con o senza corticosteroidi supplementari ad alte dosi; nell'analisi è stato incluso solo il primo episodio di CRS. La popolazione di efficacia della coorte tisagenlecleucel comprendeva 28 maschi e 23 femmine (per un totale di 51 pazienti) di età mediana pari a 17 anni

(range, 3–68 anni). Il tempo mediano dall'insorgenza della CRS alla prima dose di tocilizumab è stato di 3 giorni (range, 0–18 giorni). La risoluzione della CRS è stata definita come assenza di febbre e nessun trattamento con vasopressori per almeno 24 ore. I pazienti sono stati considerati responsivi se la CRS si è risolta entro 14 giorni dalla prima dose di tocilizumab, se non si sono rivelate necessarie più di 2 dosi di RoActemra e se per il trattamento non sono stati usati farmaci diversi da RoActemra e corticosteroidi. Trentanove pazienti (76,5%; IC al 95%: 62,5%–87,2%) hanno ottenuto una risposta. In una coorte indipendente di 15 pazienti (range: 9–75 anni) affetti da CRS indotta da axicabtagene ciloleucel, il 53% dei soggetti ha manifestato una risposta.

L'Agencia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con RoActemra in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor t cell*).

COVID-19

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con RoActemra in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento di COVID-19.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uso endovenoso

Pazienti affetti da AR

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

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

Pazienti affetti da COVID-19

La farmacocinetica di tocilizumab è stata caratterizzata con un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 380 pazienti adulti affetti da COVID-19 partecipanti agli studi WA42380 (COVACTA) e CA42481 (MARIPOSA) trattati con una singola infusione di 8 mg/kg di tocilizumab o con due infusioni a distanza di almeno 8 ore l'una dall'altra. Per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab sono stati stimati i seguenti parametri (valori medi previsti \pm DS): area sotto la curva nell'arco di 28 giorni (AUC₀₋₂₈) = 18.312 (5184) ora· μ g/mL, concentrazione al giorno 28 ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) μ g/mL e concentrazione massima (C_{\max}) = 154 (34,9) μ g/mL. Sono state inoltre stimate l'AUC₀₋₂₈, la $C_{\text{day}28}$ e la C_{\max} dopo due dosi di 8 mg/kg di tocilizumab a distanza di 8 ore l'una dall'altra (valori medi previsti \pm DS): rispettivamente 42.240 (11.520) ora· μ g/mL e 8,94 (8,5) μ g/mL e 296 (64,7) μ g/mL.

Distribuzione

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

Nei pazienti adulti affetti da COVID-19 il volume centrale di distribuzione e il volume periferico di distribuzione sono risultati essere rispettivamente pari a 4,52 L e 4,23 L, che si traducono in un volume di distribuzione di 8,75 L.

Eliminazione

In seguito a somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione in due modalità, ossia dopo una clearance lineare e dopo una clearance non lineare dipendente dalla concentrazione. Nei pazienti affetti da AR, la clearance lineare è risultata pari a 9,5 mL/h. Nei pazienti adulti affetti da COVID-19, la clearance lineare è risultata pari a 17,6 mL/h nei pazienti con categoria nella scala ordinale 3 (OS 3) al basale (pazienti necessitanti di ossigenoterapia supplementare), a 22,5 mL/h nei pazienti con OS 4 al basale (pazienti necessitanti di ossigeno ad alti flussi o ventilazione non invasiva), a 29 mL/h nei pazienti con OS 5 al basale (pazienti necessitanti di ventilazione meccanica) e a 35,4 mL/h nei pazienti con OS 6 al basale (pazienti necessitanti di ossigenazione extracorporea a membrana [ECMO] o ventilazione meccanica e supporto d'organo aggiuntivo). La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

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

Nei pazienti affetti da COVID-19, dopo una media di 35 giorni, le concentrazioni sieriche erano inferiori al limite di quantificazione a seguito di un'infusione di tocilizumab e.v. 8 mg/kg.

Linearità

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

Popolazioni particolari

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

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

Età, genere ed etnia: le analisi di farmacocinetica di popolazione effettuate su pazienti affetti da AR e COVID-19 hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

I risultati dell'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione condotta su pazienti affetti da COVID-19 hanno confermato che il peso corporeo e la severità della malattia sono entrambe covariate che hanno un impatto considerevole sulla clearance lineare di tocilizumab.

Pazienti affetti da AIGs

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 140 pazienti affetti da AIGs, trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo ≥ 30 kg), 12 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti con un peso corporeo < 30 kg), 162 mg s.c. ogni settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 11. Parametri previsti di farmacocinetica (PK) allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione e.v. in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di RoActemra	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C _{trough} (µg/mL)	69,7 \pm 29,1	68,4 \pm 30,0
C _{mean} (µg/mL)	119 \pm 36,0	123 \pm 36,0
C _{max} d'accumulo	1,42	1,37
C _{trough} d'accumulo	3,20	3,41
C _{mean} d'accumulo o AUC _{τ} *	2,01	1,95

* τ = 2 settimane per i regimi e.v.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 8 con entrambi i regimi da 12 mg/kg (peso corporeo < 30 Kg) e 8 mg/kg Q2W (peso corporeo > 30 Kg).

Nei pazienti affetti da AIGs, il volume centrale di distribuzione era di 1,87 L ed il volume periferico di distribuzione era di 2,14 L, che determina un volume di distribuzione allo stato stazionario di 4,01 L. La clearance lineare stimata come un parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione, era di 5,7 mL/h.

L'emivita di tocilizumab si attesta fino a 16 giorni per i due gruppi di peso corporeo (8 mg/kg per peso corporeo ≥ 30 kg o 12 mg/kg per peso corporeo < 30 kg) alla settimana 12.

Pazienti affetti da AIGp

La farmacocinetica di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 237 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 12. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione e.v. in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di RoActemra	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	<u>183 \pm 42,3</u>	<u>168 \pm 24,8</u>
C _{trough} (µg/mL)	<u>6,55 \pm 7,93</u>	<u>1,47 \pm 2,44</u>
C _{mean} (µg/mL)	<u>42,2 \pm 13,4</u>	<u>31,6 \pm 7,84</u>
C _{max} d'accumulo	<u>1,04</u>	<u>1,01</u>
C _{trough} d'accumulo	<u>2,22</u>	<u>1,43</u>
C _{mean} d'accumulo o AUC _{τ} *	<u>1,16</u>	<u>1,05</u>

* τ = 4 settimane per i regimi e.v.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con la dose da 10 mg/kg (peso corporeo < 30 kg) ed entro la settimana 16 con la dose da 8 mg/kg (peso corporeo ≥ 30 kg).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino integro: 36 mesi

Prodotto diluito: dopo diluizione, la soluzione per infusione preparata si mantiene stabile dal punto di vista fisico e chimico in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). Può essere conservata per 24 ore a 30°C e fino a 2 settimane frigorifero a 2°C–8°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere utilizzata immediatamente. Nel caso in cui l'utilizzo non fosse immediato, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, generalmente non più di 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

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

Pazienti affetti da AR, CRS (≥ 30 kg) e COVID-19

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

Uso nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso ≥ 30 kg

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

volume finale deve essere di 100 mL. Per miscelare la soluzione, capovolgere delicatamente la sacca per infusione per evitare la formazione di schiuma.

Pazienti affetti da AIGs e CRS di peso < 30 kg

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

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

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

RoActemra è monouso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione da trasparente a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

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

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

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

RoActemra è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore a 1 anno che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici. RoActemra può essere somministrato in monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in combinazione con MTX.

RoActemra in combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni, che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. RoActemra può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

RoActemra è indicato per il trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tocilizumab in formulazione sottocutanea (SC) viene somministrato con l'ausilio di una siringa preriempita monouso dotata di dispositivo di sicurezza per l'ago (PFS+NSD). Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, dell'AIGs, dell'AIGp e/o dell'ACG. La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. RoActemra può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa (EV) alla somministrazione SC devono procedere alla somministrazione della prima dose SC al momento della successiva dose EV programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o il genitore/tutore a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

AR

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

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

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

ACG

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta alla settimana in associazione a un ciclo di glucocorticoidi con dosaggio a scalare. RoActemra può essere usato da solo dopo l'interruzione della terapia con glucocorticoidi.

RoActemra in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute (vedere paragrafo 4.4).

In considerazione della natura cronica della ACG, il trattamento oltre le 52 settimane deve essere guidato dall'attività della malattia, dalla discrezione del medico e dall'opinione del paziente.

AR e ACG

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

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

- Bassa conta piastrinica

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

AR e ACG

Dose dimenticata

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

Popolazioni particolari

Anziani:

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale:

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

Compromissione epatica:

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

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia della formulazione sottocutanea di RoActemra nei bambini con meno di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La modificazione della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo. RoActemra può essere usato in monoterapia o in combinazione con MTX.

Pazienti affetti da AIGs

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 1 anno è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg. I pazienti devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con RoActemra.

Pazienti affetti da AIGp:

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 2 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

Aggiustamenti della dose dovuti ad anomalie di laboratorio (AIGs e AIGp)

Se appropriato, è necessario modificare la dose o interrompere la somministrazione della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali e sospendere il trattamento con tocilizumab finché non sia stata valutata la situazione clinica. Poiché l'AIGs e l'AIGp si associano a molte comorbilità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere il trattamento con tocilizumab per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anomalie negli enzimi epatici

Valore di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. In caso di aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere il trattamento con RoActemra fino alla normalizzazione dei livelli di ALT/AST.
Da > 3 a 5 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni di cui sopra (da > 1 a 3 volte ULN).
> 5 volte ULN	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valore di laboratorio (cellule x 10⁹/L)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Sospendere la somministrazione di RoActemra. Quando la ANC si innalza a > 1 x 10 ⁹ /L, riprendere il trattamento con RoActemra.
ANC < 0,5	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valore di laboratorio (cellule x 10³/μL)	Azione
Da 50 a 100	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Sospendere la somministrazione di RoActemra. Quando la conta piastrinica è > 100 x 10 ³ /μL, riprendere il trattamento con RoActemra.
< 50	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab per anomalie di laboratorio non è stata studiata nei pazienti affetti da AIGs o AIGp.

La sicurezza e l'efficacia di RoActemra in formulazione sottocutanea nei bambini affetti da condizioni diverse dall'AIGs o dall'AIGp non sono state stabilite.

I dati disponibili con la formulazione IV suggeriscono che il miglioramento clinico si osserva entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con RoActemra. Occorre attentamente riconsiderare se continuare la terapia in un paziente che non mostri miglioramenti in questo lasso di tempo.

Dose dimenticata

Se un paziente che sta assumendo settimanalmente RoActemra salta un'iniezione sottocutanea entro 7 giorni dalla somministrazione prevista, questi deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata il giorno programmato successivo. Se un paziente che sta assumendo RoActemra a settimane alterne salta un'iniezione sottocutanea entro 7 giorni dalla somministrazione prevista, questi deve essere istruito ad assumere la dose dimenticata immediatamente e quella seguente il giorno programmato successivo.

Se un paziente affetto da AIGp dimentica un'iniezione sottocutanea di RoActemra e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose programmata, la dose dimenticata deve essere somministrata non appena il paziente se ne ricorda e quella successiva deve essere iniettata regolarmente nel giorno e all'ora previsti. Se un paziente ha dimenticato un'iniezione sottocutanea di RoActemra e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose programmata oppure il paziente non è sicuro di quando iniettare RoActemra, è necessario rivolgersi al medico o al farmacista.

Modo di somministrazione

RoActemra è per uso sottocutaneo.

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

La siringa preriempita non deve essere agitata.

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

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

RoActemra in formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa.

RoActemra in formulazione sottocutanea non è indicato per bambini affetti da AIGs di peso inferiore a 10 kg.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

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

Si raccomanda di attuare un monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con agenti immunosoppressori come RoActemra, poiché segni e sintomi di un'infezione acuta possono risultare mitigati a causa della soppressione dei reagenti di fase acuta. Gli effetti di tocilizumab sulla proteina C reattiva (PCR), sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione. I pazienti (inclusi bambini più piccoli con AIGs o AIGp che possono essere meno in grado di comunicare i propri sintomi) e i genitori/tutori di pazienti affetti da AIGs o AIGp devono essere invitati a contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi che indichino un'infezione, in modo da consentire una rapida valutazione e l'istituzione di un trattamento adeguato.

Tubercolosi

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

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

Riattivazione virale

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

Complicanze della diverticolite

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

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con RoActemra sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante il precedente trattamento con RoActemra, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra severa reazione di ipersensibilità, la somministrazione di RoActemra deve essere interrotta immediatamente, deve essere iniziata una terapia appropriata e tocilizumab deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

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

Epatotossicità

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

Durante il trattamento con RoActemra è stato osservato severo danno epatico indotto da farmaco, tra cui insufficienza epatica acuta, epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). Casi di danno epatico severo si sono verificati tra le 2 settimane e oltre i 5 anni successivi all'inizio del trattamento con RoActemra. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica che hanno comportato il trapianto di fegato. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di danno epatico.

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

Nei pazienti affetti da AR, ACG, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Per le modifiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con RoActemra, vedere il paragrafo 4.2. Per incrementi di ALT o AST >3-5 volte ULN il trattamento con RoActemra deve essere interrotto.

Anormalità ematologiche

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

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

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

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

Nei pazienti affetti da AIGs e AIGp i livelli di neutrofili e piastrine devono essere monitorati al momento della seconda somministrazione e successivamente secondo i principi della buona pratica clinica (vedere paragrafo 4.2).

Parametri lipidici

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

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

Disordini neurologici

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

Neoplasie

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

Vaccinazioni

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

Rischio cardiovascolare

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

Associazione con antagonisti del TNF

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

ACG

RoActemra in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute, in quanto l'efficacia in questo contesto non è stata stabilita. I glucocorticoidi devono essere somministrati in base al giudizio medico e alle linee guida per la pratica clinica.

AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una patologia severa potenzialmente letale che può svilupparsi nei pazienti affetti da AIGs. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, RoActemra non è stato studiato nei pazienti durante episodi di MAS attiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

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

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di MTX, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sulla clearance di RoActemra in pazienti affetti da AR. Nei pazienti affetti da ACG la dose cumulativa di corticosteroidi non ha fatto osservare alcun effetto sull'esposizione a RoActemra.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

RoActemra altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8, capogiri).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza deriva dai 4510 pazienti esposti a RoActemra negli studi clinici; la maggior parte di questi pazienti ha preso parte a studi sulla AR dell'adulto ($n = 4009$), mentre i restanti dati derivano da studi sulla ACG ($n = 149$), sull'AIGp ($n = 240$) e sull'AIGs ($n = 112$). Il profilo di sicurezza di RoActemra in queste due indicazioni si conferma simile e indifferenziato.

Le ADR più comunemente riportate sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

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

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Le ADR osservate con RoActemra nelle sperimentazioni cliniche e/o nell'esperienza post-marketing basate su segnalazioni spontanee, casi in letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nella Tabella 1 e presentate in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Sintesi delle ADR verificatesi nei pazienti trattati con RoActemra

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categorie di frequenze con termini preferiti			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia ipofibrinogenemia		
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (fatale) ^{1, 2, 3}
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiro		
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie vascolari		Iperensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazione della bocca, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica	
Patologie epatobiliari				Danno epatico da farmaci, epatite, ittero. Molto raro: insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³
Patologie renali e urinarie			Litiasi renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione	Edema periferico, reazioni di ipersensibilità		
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*		

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

¹ Vedere paragrafo 4.3

² Vedere paragrafo 4.4

³ Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata negli studi clinici controllati. La categoria di frequenza è stata stimata come limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% calcolato sulla base del numero totale di pazienti esposti a TCZ negli studi clinici.

Uso sottocutaneo

AR

La sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è stato uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di RoActemra 162 mg somministrato ogni settimana rispetto a RoActemra 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con RoActemra somministrato per via sottocutanea erano in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra in formulazione endovenosa e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1). Nei bracci s.c. è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nei bracci e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

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

Immunogenicità

Nello studio SC-I, durante la fase controllata di 6 mesi, sono stati complessivamente analizzati 625 pazienti trattati con RoActemra 162 mg ogni settimana al fine di rilevare anticorpi anti-RoActemra. Dei cinque pazienti (0,8%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-RoActemra, tutti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra. Un paziente è risultato positivo al test per l'isotipo IgE (0,2%).

Nello studio SC-II, durante la fase controllata di 6 mesi, sono stati complessivamente analizzati 434 pazienti trattati con RoActemra 162 mg a settimane alterne al fine di rilevare anticorpi anti-RoActemra. Dei sette pazienti (1,6%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-RoActemra, sei (1,4%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra. Quattro pazienti sono risultati positivi al test per l'isotipo IgE (0,9%).

Non è stata osservata alcuna correlazione tra la produzione di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 2,9% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

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

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, in nessuno dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, è stato registrato un aumento di ALT e AST ≥ 3 volte ULN rispettivamente nel 6,5% e nell'1,4% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, il 19% dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), con un 9% in trattamento con la dose sottocutanea settimanale che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL \geq 4,1 mmol/L (160 mg/dL).

AIGs (s.c.)

Il profilo di sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stato valutato in 51 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) affetti da AIGs. In generale, i tipi di reazioni avverse al farmaco registrate nei pazienti affetti da AIGs sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti affetti da AR (vedere paragrafo “Effetti indesiderati” di cui sopra).

Infezioni

Il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGs trattati con RoActemra s.c. è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGs trattati con RoActemra e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione (ISR)

Nello studio sulla formulazione s.c. (WA28118), complessivamente il 41,2% (21/51) dei pazienti affetti da AIGs ha manifestato ISR a RoActemra s.c. Le ISR più comuni sono state eritema, prurito, dolore e gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione. La maggior parte delle ISR segnalate era rappresentata da eventi di grado 1. Tutte le ISR riferite sono state non gravi e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Immunogenicità

Nello studio sulla formulazione s.c. (WA28118), 46 dei 51 (90,2%) pazienti testati per gli anticorpi anti-tocilizumab al basale presentavano almeno un risultato analitico di screening post-basale. Nessun paziente ha sviluppato positività agli anticorpi anti-tocilizumab post-basale.

Anomalie di laboratorio

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione s.c. (WA28118), il 23,5% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. ha evidenziato una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$. Nel 2% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. è stata registrata una riduzione delle conte piastriniche al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$. Il 9,8% e il 4,0% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST \geq 3 volte ULN.

Parametri lipidici

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione s.c. (WA28118), il 23,4% e il 35,4% dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL \geq 130 mg/dL e di colesterolo totale \geq 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

AIGp (s.c.)

Il profilo di sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stato anche valutato in 52 pazienti pediatrici affetti da AIGp. L'esposizione totale dei pazienti a RoActemra in tutta la popolazione esposta affetta da AIGp si è attestata a 184,4 anni-paziente con tocilizumab e.v. e a 50,4 anni-paziente con tocilizumab s.c. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da AIGp è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra, fatta eccezione per le ISR (vedere Tabella 1). I pazienti affetti da AIGp hanno manifestato ISR dopo le iniezioni di RoActemra s.c. con maggiore frequenza rispetto ai pazienti affetti da AR dell'adulto.

Infezioni

Nello studio su RoActemra s.c., il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGp trattati con RoActemra s.c. è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGp trattati con RoActemra e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel complesso, il 28,8% (15/52) dei pazienti affetti da AIGp ha manifestato ISR a RoActemra s.c. Queste ISR si sono verificate nel 44% dei pazienti di peso ≥ 30 kg, contro il 14,8% dei pazienti di peso inferiore a 30 kg. Le ISR più comuni sono state eritema in corrispondenza del sito di iniezione, gonfiore, ematoma, dolore e prurito. Tutte le ISR segnalate erano eventi non gravi di grado 1 e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Immunogenicità

Nello studio sulla formulazione s.c., il 5,8% [3/52] dei pazienti ha sviluppato positività agli anticorpi neutralizzanti anti-tocilizumab senza manifestare una reazione di ipersensibilità severa o clinicamente significativa. Di questi 3 pazienti, 1 si è successivamente ritirato dallo studio. Non è stata osservata alcuna correlazione tra la produzione di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Anomalie di laboratorio

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta a RoActemra è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 15,4% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. Il 9,6% e il 3,8% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN. Nessun paziente trattato con RoActemra s.c. ha evidenziato una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri lipidici

Nello studio sulla formulazione s.c., il 14,3% e il 12,8% dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento durante il trattamento in studio.

ACG (s.c.)

La sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stata valutata in uno studio di fase III (WA28119) condotto su 251 pazienti affetti da ACG. La durata totale in anni-paziente nell'intera popolazione esposta a RoActemra è stata di 138,5 anni-paziente durante la fase dello studio controllata con placebo e in doppio cieco della durata di 12 mesi. Il profilo di sicurezza complessivo osservato nei gruppi trattati con RoActemra è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra (vedere Tabella 1).

Infezioni

La frequenza di eventi di infezione/infezione severa è risultata ben bilanciata tra il gruppo RoActemra settimanale (200,2/9,7 eventi ogni 100 anni-paziente) vs. gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare (156,0/4,2 eventi ogni 100 anni-paziente) e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (210,2/12,5 eventi ogni 100 anni-paziente).

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale, complessivamente il 6% (6/100) dei pazienti ha segnalato una reazione avversa in corrispondenza del sito dell'iniezione sottocutanea. Nessuna reazione correlata al sito di iniezione è stata riferita come evento avverso severo o ha imposto l'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale, un paziente (1,1%, 1/95) è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra, sebbene non dell'isotipo IgE. Questo paziente non ha manifestato una reazione di ipersensibilità né una reazione correlata al sito di iniezione.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, è stata rilevata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 4% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale. Questo dato non è stato osservato in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, un paziente (1%, 1/100) del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha fatto rilevare un singolo evento transitorio di riduzione della conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$ che non si è associato a eventi emorragici. La riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$ non è stata osservata in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, il 3% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di ALT ≥ 3 volte ULN, contro il 2% dei pazienti del gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nessun paziente del gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare. L'1% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di AST > 3 volte ULN, contro nessun paziente dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, il 34% dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 15% che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) nel braccio RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale.

Uso endovenoso

AR

La sicurezza di RoActemra è stata studiata in 5 studi clinici di Fase III, controllati in doppio cieco e relativi periodi di estensione.

La popolazione *all control* comprende tutti i pazienti dalle fasi in doppio cieco di ciascuno studio principale dalla randomizzazione fino al raggiungimento del primo cambiamento nel regime di trattamento o ai 2 anni. Il periodo di controllo in 4 degli studi era di 6 mesi e in 1 studio era di 2 anni. Negli studi controllati in doppio cieco 774 pazienti hanno ricevuto RoActemra 4 mg/kg in associazione con MTX, 1870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in associazione con MTX/altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in monoterapia.

La popolazione con esposizione totale comprende tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di RoActemra nel periodo di controllo in doppio cieco o in fase di estensione in aperto degli studi. Dei 4009 pazienti in questa popolazione, 3577 hanno ricevuto un trattamento per almeno 6 mesi, 3296 per almeno un anno; 2806 hanno ricevuto un trattamento per almeno 2 anni e 1222 per 3 anni

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

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

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

Nella popolazione con esposizione totale, la frequenza complessiva di infezioni gravi è stata di 4,7 eventi per 100 anni-paziente. Tra le infezioni gravi riferite, alcune con esito fatale, vi sono state polmonite, cellulite, herpes zoster, gastroenterite, diverticolite, sepsi, artrite batterica. Sono stati segnalati anche casi di infezioni opportunistiche.

Patologia polmonare interstiziale

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

Perforazione gastrointestinale

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

Reazioni correlate all'infusione

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

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 6 pazienti su 3778, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a RoActemra e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 13 su 3778 pazienti (0,3%) trattati con RoActemra nel corso degli studi clinici controllati e in aperto. Tali reazioni sono state osservate generalmente dalla seconda alla quinta infusione di RoActemra (vedere paragrafo 4.4). Dopo la registrazione del prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con RoActemra e.v. (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità

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

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

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

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

Piastrine

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

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

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

Aumenti delle transaminasi epatiche

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

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

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

Parametri lipidici

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

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

Neoplasie

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

Reazioni cutanee

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Nello studio clinico sulla ACG WA28119, sono state osservate analoghe riduzioni rapide dei livelli di PCR e VES, unitamente a lievi incrementi della concentrazione emoglobinica corpuscolare media. Nei soggetti sani che hanno ricevuto RoActemra in dosi da 2 a 28 mg/kg per via endovenosa e da 81 a 162 mg per via sottocutanea, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 2 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Successivamente i neutrofili sono tornati verso i livelli del basale in modo dose dipendente.

I pazienti hanno manifestato una diminuzione simile (rispetto ai soggetti sani) della conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di RoActemra (vedere paragrafo 4.8).

Uso sottocutaneo

AR

Efficacia clinica

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

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

Risposta clinica

Lo studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20% circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello studio SC-I, 1262 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con 162 mg di RoActemra per via sottocutanea ogni settimana o con 8 mg/kg di RoActemra per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario dello studio era la differenza nella percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24. I risultati dello studio SC-I sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Risposte ACR nello studio SC-I (% di pazienti) alla settimana 24

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

TCZ = tocilizumab

a = popolazione per protocollo

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

Risposta radiografica

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

Nello studio SC-II, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio totale medio di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) rispetto al basale. Alla settimana 24, nei pazienti trattati con RoActemra in formulazione sottocutanea è stata riscontrata inibizione del danno strutturale, con una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (mTSS medio di 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ [test di van Elteren]). Questi risultati sono in linea con quelli osservati nei pazienti trattati con RoActemra in formulazione endovenosa.

Nello studio SC-II, alla settimana 24, i pazienti trattati con RoActemra in formulazione sottocutanea a settimane alterne hanno conseguito una risposta ACR20 del 60,9%, una risposta ACR50 del 39,8% e una risposta ACR70 del 19,7%, mentre i pazienti trattati con placebo hanno conseguito una risposta ACR20 del 31,5%, una risposta ACR50 del 12,3% e una risposta ACR70 del 5,0%. I pazienti presentavano un punteggio DAS28 medio al basale di 6,7 nel braccio s.c. e di 6,6 nel braccio placebo. Alla settimana 24 si è osservata una riduzione significativa del punteggio DAS28 rispetto al basale di 3,1 nel braccio s.c. e di 1,7 nel braccio placebo; nel 32,0% dei pazienti del braccio s.c. e nel 4,0% dei pazienti del braccio placebo è stato inoltre riscontrato un punteggio DAS28 $< 2,6$.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

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

AIGs (s.c.)

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla farmacocinetica-farmacodinamica (PK-PD) e sulla sicurezza (WA28118) al fine di stabilire la dose s.c. di RoActemra adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime e.v.

I pazienti idonei sono stati trattati con RoActemra a una dose funzionale al loro peso corporeo (BW): ai pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 26) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni settimana (QW), mentre a quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 10 giorni (Q10D; n = 8) od ogni 2 settimane (Q2W; n = 17) per 52 settimane. Ventisei (51%) di questi 51 pazienti erano naïve al trattamento con RoActemra, mentre 25 (49%) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con RoActemra e.v. e sono passati alla terapia con RoActemra s.c. al basale.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che RoActemra s.c. ha determinato un miglioramento di tutti i parametri esplorativi di efficacia, tra cui il punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71), nei pazienti naïve al trattamento con TCZ e ha consentito di mantenere tutti i parametri esplorativi di efficacia nei pazienti che sono passati dal trattamento con RoActemra e.v. a RoActemra s.c. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

AIGp (s.c.)

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla PK-PD e sulla sicurezza al fine di stabilire la dose sottocutanea di RoActemra adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime e.v.

I pazienti idonei sono stati trattati con tocilizumab a una dose funzionale al loro peso corporeo (BW): nei pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 2 settimane (Q2W), mentre in quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 27) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 3 settimane (Q3W) per 52 settimane. Trentasette (71%) di questi 52 pazienti erano naïve al trattamento con RoActemra, mentre 15 (29%) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con RoActemra e.v. e sono passati alla terapia con RoActemra s.c. al basale.

I regimi a base di RoActemra s.c. 162 mg Q3W nei pazienti di peso inferiore a 30 kg e 162 mg Q2W nei pazienti di peso ≥ 30 kg garantiscono rispettivamente un'esposizione PK e risposte PD che avvalorano esiti di efficacia e sicurezza simili a quelli ottenuti con i regimi a base di RoActemra e.v. approvati per l'AIGp.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che RoActemra s.c. ha determinato un miglioramento del punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) mediano nei pazienti naïve al trattamento con RoActemra e ha consentito di mantenere il punteggio JADAS-71 mediano nei pazienti che sono passati dal trattamento con RoActemra e.v. a RoActemra s.c. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

ACG (s.c.)

Efficacia clinica

Lo studio WA28119 è stato uno studio di superiorità di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di RoActemra in pazienti affetti da ACG.

Duecentocinquantuno (251) pazienti affetti da ACG di nuova insorgenza o recidivante sono stati arruolati e assegnati a uno dei quattro bracci di trattamento. Lo studio si è articolato in un periodo di trattamento in cieco della durata di 52 settimane (Parte 1) seguito da un'estensione in aperto della durata di 104 settimane (Parte 2). Scopo della Parte 2 era delineare la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia a lungo termine dopo 52 settimane di terapia con RoActemra, analizzare il tasso di recidive e la necessità di trattamento con RoActemra oltre le 52 settimane, nonché acquisire informazioni sul potenziale effetto di risparmio degli steroidi a lungo termine di RoActemra.

Due dosi sottocutanee di RoActemra (162 mg ogni settimana e 162 mg a settimane alterne) sono state confrontate con due diversi gruppi di controllo trattati con placebo, randomizzati in rapporto 2:1:1:1.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo con glucocorticoidi (prednisone). Ciascuno dei gruppi trattati con RoActemra e uno dei gruppi trattati con placebo hanno seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 26 settimane, mentre il secondo gruppo trattato con placebo ha seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 52 settimane, concepito per rispecchiare meglio la prassi standard.

La durata della terapia con glucocorticoidi durante lo screening e prima dell'inizio della somministrazione di RoActemra (o di placebo) è stata simile in tutti e 4 i gruppi di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Durata della terapia con corticosteroidi durante lo screening nello studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51	RoActemra 162 mg s.c. ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare N = 100	RoActemra 162 mg s.c. a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare N = 49
Durata (giorni)				
Media (DS)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

L'endpoint primario di efficacia, valutato in base alla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con RoActemra più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

Anche il principale endpoint secondario di efficacia, basato anch'esso sulla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52, e che ha confrontato tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

È stato osservato un effetto del trattamento superiore (differenza statisticamente significativa) a favore di RoActemra rispetto a placebo nel conseguire una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con RoActemra più 26 settimane con prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare e a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare.

La Tabella 4 riporta la percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52.

Endpoint secondari

La valutazione del tempo alla prima riacutizzazione della ACG ha evidenziato un rischio di riacutizzazione significativamente inferiore nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale rispetto ai gruppi placebo più 26 settimane di prednisone e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea a settimane alterne rispetto al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone (confronto condotto a un livello di significatività di 0,01). La somministrazione settimanale di RoActemra in formulazione sottocutanea ha inoltre dimostrato di ridurre in modo clinicamente rilevante il rischio di riacutizzazione rispetto al trattamento con placebo più 26 settimane di prednisone sia nei pazienti che sono entrati nella sperimentazione con una ACG recidivante sia in quelli entrati con una malattia di nuova insorgenza (Tabella 4).

Dose cumulativa di glucocorticoidi

La dose cumulativa di prednisone alla settimana 52 è stata significativamente inferiore nei due gruppi RoActemra rispetto ai due gruppi placebo (Tabella 4). In un'analisi separata dei pazienti che hanno ricevuto prednisone di salvataggio per trattare una riacutizzazione della ACG durante le prime 52 settimane, la dose cumulativa di prednisone ha mostrato delle variazioni rilevanti. Le dosi mediane di terapia di salvataggio nei pazienti dei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne sono state rispettivamente di 3129,75 mg e 3847 mg. Entrambe sono risultate considerevolmente inferiori rispetto ai valori osservati nei gruppi placebo più 26 settimane e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, pari rispettivamente a 4023,5 mg e 5389,5 mg.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51	RoActemra 162 mg s.c. ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare N = 100	RoActemra 162 mg s.c. a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare N = 49
Endpoint primario				
****Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Principale endpoint secondario				
Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Altri endpoint secondari				
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dose cumulativa di glucocorticoidi (mg)</i>				
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51	RoActemra 162 mg s.c. ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare N = 100	RoActemra 162 mg s.c. a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare N = 49
Endpoint esplorativi				
Tasso di recidiva annualizzato, settimana 52 [§]				
Media (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (soglia di significatività per i test di superiorità primari e secondari principali)

***Valore p descrittivo < 0,005

******Riacutizzazione: ripresentazione di segni o sintomi di ACG e/o VES ≥ 30 mm/h** – Richiesto aumento della dose di prednisone

Remissione: assenza di riacutizzazione e normalizzazione della PCR

Remissione sostenuta: remissione dalla settimana 12 alla settimana 52 – I pazienti devono aderire alla riduzione graduale di prednisone definita dal protocollo.

¹ Analisi del tempo (espresso in giorni) che intercorre tra la remissione clinica e la prima riacutizzazione della malattia

² I valori p sono determinati utilizzando un'analisi di Van Elteren per i dati non parametrici

[§] L'analisi statistica non è stata eseguita

N/A = non applicabile

HR = hazard ratio

IC = intervallo di confidenza

Esiti correlati alla qualità di vita

Nello studio WA28119, i risultati del questionario SF-36 sono stati separati nei punteggi riepilogativi relativi alle componenti fisica e mentale (rispettivamente PCS e MCS). La variazione media della PCS dal basale alla settimana 52 è stata più marcata (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne [rispettivamente 4,10 e 2,76] rispetto ai due gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -0,28; placebo più 52 settimane, -1,49], sebbene soltanto il confronto tra il gruppo RoActemra settimanale più 26 settimane di prednisone a scalare e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (5,59; IC al 99%: 8,6; 10,32) abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa (p = 0,0024). Per quanto concerne la componente MCS, la variazione media dal basale alla settimana 52 sia nel gruppo RoActemra settimanale sia nel gruppo RoActemra a settimane alterne [rispettivamente 7,28 e 6,12] è stata superiore rispetto al gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare [2,84] (sebbene le differenze non siano risultate statisticamente significative [p = 0,0252 per la somministrazione settimanale e p = 0,1468 per la somministrazione a settimane alterne]) e simile al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare [6,67].

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente è stata effettuata su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 100 mm. La variazione media della VAS globale del paziente dal basale alla settimana 52 è stata inferiore (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne [rispettivamente -19,0 e -25,3] rispetto a entrambi i gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -3,4; placebo più 52 settimane, -7,2], sebbene solo il gruppo RoActemra a settimane alterne più 26 settimane di prednisone a scalare abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo [placebo più 26 settimane a scalare, p = 0,0059; e placebo più 52 settimane a scalare p = 0,0081].

In tutti i gruppi è stata calcolata la variazione dei punteggi della scala FACIT-Fatigue dal basale alla settimana 52. Le variazioni medie [DS] dei punteggi sono state le seguenti: RoActemra settimanale più 26 settimane, 5,61 [10,115], RoActemra a settimane alterne più 26 settimane, 1,81 [8,836], placebo più 26 settimane, 0,26 [10,702] e placebo più 52 settimane, -1,63 [6,753].

Le variazioni dei punteggi del questionario EQ5D dal basale alla settimana 52 sono state le seguenti: RoActemra settimanale più 26 settimane, 0,10 [0,198], RoActemra a settimane alterne più 26 settimane, 0,05 [0,215], placebo più 26 settimane, 0,07 [0,293] e placebo più 52 settimane, -0,02 [0,159].

I punteggi più alti rappresentano un segnale di miglioramento sia nel questionario FACIT-Fatigue sia nel questionario EQ5D.

Uso endovenoso

AR

Efficacia clinica

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

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

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

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

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

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

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

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con RoActemra alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (tabella 5). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di RoActemra alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

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

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

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

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

Tabella 5. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo / MTX / DMARD (% di pazienti)

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

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

Risposta clinica maggiore

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

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con RoActemra si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (tabella 6).

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

Tabella 6. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Restringimento dello spazio articolare

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

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

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

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

Livelli dell'emoglobina

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

RoActemra versus adalimumab in monoterapia

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

Un effetto superiore del trattamento statisticamente significativo è stato osservato in favore di RoActemra rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'endpoint primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli endpoint secondari (Tabella 7).

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) N = 162	TCZ + Placebo (SC) N = 163	p-valore ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Endpoint secondari - Percentuale di risposte alla settimana 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di RoActemra è caratterizzata da un'eliminazione non lineare, che è una combinazione di clearance lineare ed eliminazione di Michaelis-Menten. La parte non lineare dell'eliminazione di RoActemra determina un aumento dell'esposizione più che proporzionale alla dose. I parametri di farmacocinetica di RoActemra non si modificano nel tempo. In virtù della dipendenza della clearance totale dalle concentrazioni sieriche di RoActemra, anche l'emivita di RoActemra è concentrazione-dipendente e varia in base al livello di concentrazione sierica. Le analisi di farmacocinetica di popolazione in ogni popolazione di pazienti testata finora non indicano una relazione tra clearance apparente e presenza di anticorpi anti-farmaco.

AR

Uso endovenoso

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

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

Linearità

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

Uso sottocutaneo

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

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

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

Assorbimento

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

Eliminazione

Per quanto riguarda la somministrazione sottocutanea, l'effettivo $t_{1/2}$ è fino a 13 giorni per la dose da 162 mg ogni settimana e 5 giorni per la dose da 162 mg a settimane alterne nei pazienti affetti da AR allo stato stazionario.

AIGs

Uso sottocutaneo

La farmacocinetica di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 140 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

I dati disponibili relativi all'esposizione dopo la somministrazione sottocutanea di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs di età inferiore a 2 anni e di peso corporeo inferiore a 10 kg sono limitati. I pazienti affetti da AIGs devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con RoActemra (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione s.c. in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di RoActemra	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
C_{\max} d'accumulo	3,66	1,88
C_{\min} d'accumulo	4,39	3,21
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 o 2 settimane per i due regimi s.c.

Dopo somministrazione s.c., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione s.c. in pazienti affetti da AIGs, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione s.c. nei pazienti affetti da AIGs è stata del 95%.

Distribuzione

Nei pazienti pediatriche affetti da AIGs, il volume centrale di distribuzione si è attestato a 1,87 l, mentre quello periferico a 2,14 l, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,01 l.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione e, nei pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica, è risultata pari a 5,7 mL/h. Dopo somministrazione sottocutanea, la $t_{1/2}$ effettiva di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs si è attestato a un massimo di 14 giorni con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W durante un intervallo posologico allo stato stazionario.

AIGp

Uso sottocutaneo

La farmacocinetica di RoActemra nei pazienti affetti da AIGp è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 237 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 9. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione e.v. o s.c. in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di RoActemra	162 mg Q2W	162 mg Q3W
	≥ 30 kg	< 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{avg} ($\mu\text{g/mL}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
C_{max} d'accumulo	1,72	1,32
C_{min} d'accumulo	3,58	2,08
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 o 3 settimane per i due regimi s.c.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con la dose da 10 mg/kg (peso corporeo < 30 kg) ed entro la settimana 16 con la dose da 8 mg/kg (peso corporeo ≥ 30 kg). Dopo somministrazione s.c., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg s.c. Q2W e Q3W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione s.c. in pazienti affetti da AIGp, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione s.c. nei pazienti affetti da AIGp è stata del 96%.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp, il volume centrale di distribuzione si è attestato a 1,97 l, mentre quello periferico a 2,03 l, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,0 l.

Eliminazione

L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui pazienti affetti da AIGp ha evidenziato un impatto sulla clearance lineare correlato al peso corporeo, in ragione del quale occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso (vedere Tabella 9).

Dopo somministrazione sottocutanea, la $t_{1/2}$ effettiva di RoActemra nei pazienti affetti da AIGp si è attestato a un massimo di 10 giorni nei pazienti di peso < 30 kg (162 mg s.c. Q3W) e di 7 giorni nei pazienti di peso ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W) durante un intervallo posologico allo stato stazionario. A seguito di somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione con un

andamento bifasico. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,25 mL/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è saturata, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

ACG

Uso sottocutaneo

La PK di RoActemra in pazienti con ACG è stata determinata utilizzando un modello di PK di popolazione da un set di dati composto da 149 pazienti con ACG trattati con 162 mg per via sottocutanea ogni settimana o 162 mg per via sottocutanea a settimane alterne. Il modello sviluppato aveva la stessa struttura del modello di PK di popolazione sviluppato in precedenza sulla base dei dati raccolti su pazienti con AR (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG

Parametro di PK di tocilizumab	Somministrazione sottocutanea	
	162 mg a settimane alterne	162 mg ogni settimana
C _{max} (µg/mL)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C _{min} (µg/mL)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C _{mean} (µg/mL)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
C _{max} d'accumulo	2,18	8,88
C _{min} d'accumulo	5,61	9,59
C _{mean} d'accumulo o AUC*	2,81	10,91

* τ = 2 o 1 settimana per i due regimi s.c.

Il profilo allo stato stazionario della somministrazione settimanale di RoActemra è risultato sostanzialmente piatto, con fluttuazioni minime tra i valori minimi e massimi, mentre per RoActemra in somministrazione a settimane alterne le fluttuazioni rilevate sono state considerevoli. Il 90% circa dello stato stazionario (AUC τ) è stato raggiunto entro la settimana 14 nel gruppo trattato a settimane alterne ed entro la settimana 17 nel gruppo in trattamento settimanale.

Sulla base dell'attuale caratterizzazione della PK, in questa popolazione si osservano concentrazioni minime allo stato stazionario di RoActemra più elevate del 50% rispetto alle concentrazioni medie rilevate nel più ampio set di dati della popolazione con AR. Tali differenze sono ascrivibili a ragioni non note. Le differenze di PK non si associano a differenze marcate dei parametri di PD e pertanto la loro rilevanza clinica non è nota.

Nei paziente affetti da ACG si è osservata un'esposizione più elevata in pazienti con peso corporeo inferiore. Per lo schema posologico da 162 mg una volta alla settimana, lo stato stazionario Cav è stato più elevato (del 51%) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Per lo schema posologico da 162 mg ogni due settimane, lo stato stazionario Cav è stato più elevato (del 129%) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Sono disponibili dati limitati su pazienti con peso superiore a 100 kg (n=7).

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG, il $t_{1/2}$ di assorbimento è stato raggiunto intorno ai 4 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata di 0,8. I valori mediani di T_{max} sono stati raggiunti 3 giorni dopo la somministrazione della dose settimanale di RoActemra e 4,5 giorni dopo la somministrazione della dose di tocilizumab a settimane alterne.

Distribuzione

In pazienti con ACG, il volume di distribuzione centrale è stato di 4,09 l, il volume di distribuzione periferico è stato di 3,37 l, e di conseguenza il volume di distribuzione in stato stazionario è stato di 7,46 l.

Eliminazione

La clearance totale di RoActemra è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,7 mL/h nei pazienti con ACG.

Nei pazienti con ACG, allo stato stazionario, il $t_{1/2}$ effettivo di RoActemra ha oscillato tra 18,3 e 18,9 giorni per il regime settimanale da 162 mg, e tra 4,2 e 7,9 giorni per il regime a settimane alterne da 162 mg. A concentrazioni sieriche elevate, quando la clearance totale di RoActemra è dominata dalla clearance lineare, dalle stime dei parametri di popolazione è stato ricavato un $t_{1/2}$ effettivo di circa 32 giorni.

Popolazioni particolari

Compromissione renale: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di RoActemra. La maggior parte dei pazienti con AR e ACG inclusi negli studi oggetto dell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una lieve alterazione della funzione renale. Una lieve alterazione della funzione renale (clearance della creatinina stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di RoActemra.

Un terzo circa dei pazienti nello studio sulla ACG presentava una compromissione renale moderata al basale (clearance della creatinina stimata di 30-59 mL/min). In questi pazienti non è stato osservato alcun effetto sull'esposizione a RoActemra.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

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

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

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da AIGs e AIGp hanno confermato che le dimensioni corporee rappresentano l'unica covariata che influisce in misura significativa sulla farmacocinetica di RoActemra inclusi l'eliminazione e l'assorbimento pertanto deve essere presa in considerazione la dose basata sul peso corporeo (vedere Tabelle 8 e 9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

36 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna preriempita contiene 162 mg di RoActemra (tocilizumab) in 0,9 mL.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (ACTPen).

Soluzione da trasparente a leggermente giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per

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

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

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

RoActemra è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici (vedere paragrafo 4.2).

RoActemra può essere somministrato come monoterapia (in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX risulti inappropriato) o in associazione con MTX.

RoActemra in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX (vedere paragrafo 4.2).

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

RoActemra è indicato per il trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tocilizumab in formulazione sottocutanea (s.c.) viene somministrato con l'ausilio di una penna preriempita monouso. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, della AIGs, della AIGp e/o dell'ACG.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni in quanto sussiste il potenziale rischio di iniezione intramuscolare dovuta alla presenza di uno strato di tessuto sottocutaneo più sottile.

La prima iniezione deve essere praticata sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato. RoActemra può essere autoiniettato dal paziente o somministrato dal genitore/tutore soltanto qualora il medico lo ritenga opportuno e laddove il paziente o il genitore/tutore acconsenta al follow-up medico necessario e sia stato istruito sulla corretta tecnica di iniezione.

I pazienti che passano dalla terapia con tocilizumab in formulazione endovenosa (e.v.) alla somministrazione s.c. devono procedere alla somministrazione della prima dose s.c. al momento della successiva dose e.v. programmata, sotto la supervisione di un operatore sanitario qualificato.

A tutti i pazienti trattati con RoActemra deve essere consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente.

Occorre valutare l'idoneità del paziente o del genitore/tutore all'uso sottocutaneo per il trattamento domiciliare e istruire i pazienti o i loro genitori/tutori a riferire a un operatore sanitario prima della somministrazione della dose successiva la comparsa di eventuali sintomi indicativi di una reazione allergica. I pazienti devono rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

AR

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

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

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

ACG

La posologia raccomandata è di 162 mg per via sottocutanea una volta alla settimana in associazione a un ciclo di glucocorticoidi con dosaggio a scalare. RoActemra può essere usato da solo dopo l'interruzione della terapia con glucocorticoidi.

RoActemra in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute (vedere paragrafo 4.4).

In considerazione della natura cronica della ACG, il trattamento oltre le 52 settimane deve essere guidato dall'attività della malattia, dalla discrezione dal parere del medico e dall'opinione del paziente.

AR e ACG

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

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

- Bassa conta piastrinica

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

AR e ACG

Dose dimenticata

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

Popolazioni particolari

Anziani:

Non è necessario effettuare alcuna correzione del dosaggio in pazienti anziani di età > 65 anni.

Compromissione renale:

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

Compromissione epatica:

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

Pazienti pediatrici

La sicurezza e l'efficacia della formulazione sottocutanea di RoActemra nei bambini da zero a meno di 1 anno non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

La modifica della dose deve avvenire esclusivamente sulla base di una variazione regolare del peso corporeo del paziente valutata nel tempo. RoActemra può essere usato in monoterapia o in associazione con MTX.

Pazienti affetti da AIGs

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 12 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta a settimana nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni.

I pazienti devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con RoActemra per via sottocutanea.

Pazienti affetti da AIGp:

La posologia raccomandata nei pazienti di età superiore a 12 anni è di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 2 settimane nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg o di 162 mg per via sottocutanea una volta ogni 3 settimane nei pazienti di peso inferiore a 30 kg.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatrici di età < 12 anni.

Aggiustamenti della dose dovuti ad anomalie di laboratorio (AIGs e AIGp)

Se appropriato, è necessario modificare la dose o interrompere la somministrazione della terapia concomitante con MTX e/o con altri medicinali e sospendere il trattamento con tocilizumab finché non sia stata valutata la situazione clinica. Poiché l'AIGs e l'AIGp si associano a molte comorbidità che possono alterare i valori di laboratorio, la decisione di interrompere il trattamento con tocilizumab per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Anomalie negli enzimi epatici

Valore di laboratorio	Azione
Da > 1 a 3 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. In caso di aumenti persistenti entro questo intervallo, interrompere il trattamento con RoActemra fino alla normalizzazione dei livelli di ALT/AST.
Da > 3 a 5 volte ULN	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Interrompere la somministrazione di RoActemra fino a < 3 volte ULN e seguire le raccomandazioni di cui sopra da > 1 a 3 volte ULN.
> 5 volte ULN	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

Valore di laboratorio (cellule x 10⁹/L)	Azione
ANC > 1	Mantenere la dose.
ANC da 0,5 a 1	Sospendere la somministrazione di RoActemra. Quando la ANC si innalza a > 1 x 10 ⁹ /L, riprendere il trattamento con RoActemra.
ANC < 0,5	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

- Bassa conta piastrinica

Valore di laboratorio (cellule x 10³/μL)	Azione
Da 50 a 100	Se appropriato, modificare la dose della terapia concomitante con MTX. Sospendere la somministrazione di RoActemra. Quando la conta piastrinica è > 100 x 10 ³ /μL, riprendere il trattamento con RoActemra.
< 50	Interrompere il trattamento con RoActemra. La decisione di interrompere il trattamento con RoActemra nell'AIGs o nell'AIGp per un'anomalia di laboratorio deve basarsi sulla valutazione medica del singolo paziente.

La riduzione della frequenza di somministrazione di tocilizumab per anomalie di laboratorio non è stata studiata nei pazienti affetti da AIGs o AIGp.

La sicurezza e l'efficacia di RoActemra in formulazione sottocutanea nei bambini affetti da condizioni diverse dall'AIGs o dall'AIGp non sono state stabilite.

I dati disponibili con la formulazione e.v. suggeriscono che il miglioramento clinico si osserva entro 12 settimane dall'inizio del trattamento con RoActemra. Occorre attentamente riconsiderare se continuare la terapia in un paziente che non mostri miglioramenti in questo lasso di tempo.

Dose saltata

Se un paziente affetto da AIGs che sta assumendo settimanalmente RoActemra ha saltato un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose programmata, questi deve essere istruito ad assumere la dose saltata il giorno programmato successivo. Se un paziente che sta assumendo RoActemra a settimane alterne ha saltato un'iniezione sottocutanea e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose programmata, questi deve essere istruito ad assumere la dose saltata immediatamente e quella seguente il giorno programmato successivo.

Se un paziente affetto da AIGp ha saltato un'iniezione sottocutanea di RoActemra e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose programmata, la dose saltata deve essere somministrata non appena il paziente se ne ricorda e quella successiva deve essere iniettata regolarmente nel giorno e all'ora previsti. Se un paziente ha saltato un'iniezione sottocutanea di RoActemra e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose programmata oppure il paziente non è sicuro di quando iniettare RoActemra, è necessario rivolgersi al medico o al farmacista.

Modo di somministrazione

RoActemra è per uso sottocutaneo.

Dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione e se il medico lo ritiene opportuno, i pazienti potranno autoiniettarsi RoActemra.

L'intero contenuto (0,9 mL) della penna preriempita deve essere somministrato come iniezione sottocutanea. I siti di iniezione raccomandati (addome, cosce e parte superiore del braccio) devono essere alternati e le iniezioni non devono mai essere somministrate su nei, cicatrici o zone in cui la cute si presenta dolente, livida, arrossata, indurita o non integra.

La penna preriempita non deve essere agitata.

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

4.3 Controindicazioni

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

RoActemra in formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

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

Si raccomanda un attento monitoraggio per rilevare tempestivamente infezioni gravi nei pazienti in terapia con agenti immunosoppressori come RoActemra, poiché segni e sintomi di un'inflammatione acuta possono risultare mitigati a causa della soppressione dei reagenti di fase acuta. Gli effetti di RoActemra sulla proteina C reattiva (PCR), sui neutrofili e sui segni e sintomi delle infezioni devono essere considerati quando si valuta un paziente per una potenziale infezione. I pazienti e i genitori/tutori di pazienti affetti da AIGs o AIGp devono essere invitati a contattare immediatamente il medico in presenza di sintomi che indichino un'infezione, in modo da consentire una rapida valutazione e un trattamento adeguato.

Tubercolosi

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

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

Riattivazione virale

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

Complicanze della diverticolite

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

Reazioni di ipersensibilità

In associazione al trattamento con RoActemra sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni possono essere più gravi e potenzialmente fatali in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità durante il precedente trattamento con RoActemra, sebbene abbiano ricevuto premedicazione con steroidi ed antistaminici. Se si verifica una reazione anafilattica o un'altra severa reazione di ipersensibilità, la somministrazione di RoActemra deve essere interrotta immediatamente, deve essere iniziata una terapia appropriata e RoActemra deve essere interrotto in modo permanente.

Epatopatia attiva e compromissione epatica

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

Epatotossicità

Durante il trattamento con RoActemra sono stati osservati comunemente rialzi transitori o intermittenti, di entità da lieve a moderata, delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8). Un'aumentata frequenza di tali rialzi è stata rilevata quando RoActemra è stato somministrato in associazione con medicinali potenzialmente epatotossici (ad esempio MTX). Quando clinicamente indicato, devono essere considerate ulteriori analisi della funzione epatica, inclusa la determinazione della bilirubina.

Durante il trattamento con RoActemra è stato osservato severo danno epatico indotto da farmaco, tra cui insufficienza epatica acuta, epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). Casi di danno epatico severo si sono verificati tra le 2 settimane e oltre i 5 anni successivi all'inizio del trattamento con RoActemra. Sono stati riportati casi di insufficienza epatica che hanno comportato il trapianto di fegato. I pazienti devono essere istruiti a rivolgersi immediatamente al medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di danno epatico.

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

Nei pazienti affetti da AR, ACG, AIGp e AIGs, i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Per le modifiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con RoActemra, vedere il paragrafo 4.2. Per incrementi di ALT o AST >3-5 volte ULN il trattamento con RoActemra deve essere interrotto.

Anormalità ematologiche

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

Nei pazienti non precedentemente trattati con RoActemra, non è raccomandato l'inizio del trattamento se il paziente presenta una ANC inferiore a $2 \times 10^9/l$. Occorre cautela nel considerare di iniziare il trattamento con RoActemra in pazienti che presentano una bassa conta piastrinica (cioè conta

piastrinica $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Nei pazienti che sviluppano una ANC $<0,5 \times 10^9/\text{l}$ o una conta piastrinica $<50 \times 10^3/\mu\text{l}$, il proseguimento del trattamento non è raccomandato.

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

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

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

Parametri lipidici

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

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

Disordini neurologici

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

Neoplasie

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

Vaccinazioni

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

Rischio cardiovascolare

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

Associazione con antagonisti del TNF

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

ACG

RoActemra in monoterapia non deve essere utilizzato per il trattamento di recidive acute, in quanto l'efficacia in questo contesto non è stata stabilita. I glucocorticoidi devono essere somministrati in base al giudizio medico e alle linee guida per la pratica clinica.

AIGs

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una patologia severa potenzialmente letale che può svilupparsi nei pazienti affetti da AIGs. Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, RoActemra non è stato studiato nei pazienti durante episodi di MAS attiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

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

Le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto di MTX, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) o corticosteroidi sulla clearance di RoActemra in pazienti affetti da AR.

Nei pazienti affetti da ACG la dose cumulativa di corticosteroidi non ha fatto osservare alcun effetto sull'esposizione a RoActemra.

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

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza deriva dai 4510 pazienti esposti a RoActemra negli studi clinici; la maggior parte di questi pazienti ha preso parte a studi sulla AR (n = 4009), mentre i restanti dati derivano da studi sulla ACG (n = 149), sulla AIGp (n = 240) e sulla AIGs (n = 112). Il profilo di sicurezza di RoActemra in queste due indicazioni si conferma simile e indifferenziato.

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente riportate sono state infezioni alle vie aeree superiori, nasofaringite, cefalea, ipertensione e aumenti dell'ALT.

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

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Le ADR osservate con RoActemra nelle sperimentazioni cliniche e/o nell'esperienza post-marketing basate su segnalazioni spontanee, casi in letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nella Tabella 1 e presentate per classe sistemico-organica secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti trattati con RoActemra

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza con termine preferito			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia ipofibrinogenemia		
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (fatale) ^{1, 2, 3}
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiri		
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie vascolari		Iperensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazione della bocca, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica	
Patologie epatobiliari				Danno epatico da farmaci, epatite, ittero. Molto raro: insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson ³
Patologie renali e urinarie			Litiasi renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione correlata al sito di iniezione	Edema periferico, reazioni di ipersensibilità		
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*		

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

¹ Vedere paragrafo 4.3

² Vedere paragrafo 4.4

³ Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing ma non è stata osservata negli studi clinici controllati. La categoria di frequenza è stata stimata come limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% calcolato sulla base del numero totale di pazienti esposti a TCZ negli studi clinici.

Uso sottocutaneo

AR

La sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è stato uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di RoActemra 162 mg somministrato ogni settimana rispetto a RoActemra 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con RoActemra somministrato per via sottocutanea erano in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra in formulazione endovenosa e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1). Nei bracci s.c. è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nei bracci e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

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

Immunogenicità

Nello studio SC-I, durante la fase controllata di 6 mesi, sono stati complessivamente analizzati 625 pazienti trattati con RoActemra 162 mg ogni settimana al fine di rilevare anticorpi anti-RoActemra. Dei cinque pazienti (0,8%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-RoActemra, tutti hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra. Un paziente è risultato positivo al test per l'isotipo IgE (0,2%).

Nello studio SC-II, durante la fase controllata di 6 mesi, sono stati complessivamente analizzati 434 pazienti trattati con RoActemra 162 mg a settimane alterne al fine di rilevare anticorpi anti-RoActemra. Dei sette pazienti (1,6%) che hanno presentato positività agli anticorpi anti-RoActemra, sei (1,4%) hanno sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra. Quattro pazienti sono risultati positivi al test per l'isotipo IgE (0,9%).

Non è stata osservata alcuna correlazione tra la produzione di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 2,9% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

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

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, in nessuno dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale si è verificata una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, è stato registrato un aumento di ALT e AST ≥ 3 volte ULN rispettivamente nel 6,5% e nell'1,4% dei pazienti in trattamento con la dose sottocutanea settimanale.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico SC-I controllato di 6 mesi su RoActemra, il 19% dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), con un 9% in trattamento con la dose sottocutanea settimanale che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL \geq 4,1 mmol/L (160 mg/dL).

Uso sottocutaneo

AIGs

Il profilo di sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stato valutato in 51 pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) affetti da AIGs. In generale, i tipi di reazioni avverse al farmaco registrate nei pazienti affetti da AIGs sono risultati simili a quelli osservati nei pazienti affetti da AR (vedere paragrafo "Effetti indesiderati" di cui sopra).

Infezioni

Il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGs trattati con RoActemra s.c. è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGs trattati con RoActemra e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione (ISR)

Nello studio sulla formulazione s.c. (WA28118), complessivamente il 41,2% (21/51) dei pazienti affetti da AIGs ha manifestato ISR a RoActemra s.c. Le ISR più comuni sono state eritema, prurito, dolore e gonfiore in corrispondenza del sito di iniezione. La maggior parte delle ISR segnalate era rappresentata da eventi di grado 1. Tutte le ISR riferite sono state non gravi e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse il dosaggio.

Immunogenicità

Nello studio sulla formulazione s.c. (WA28118), 46 dei 51 (90,2%) pazienti testati per gli anticorpi anti-tocilizumab al basale presentavano almeno un risultato analitico di screening post-basale. Nessun paziente ha sviluppato positività agli anticorpi anti-tocilizumab post-basale.

Anomalie di laboratorio

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione s.c. (WA28118), il 23,5% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. ha evidenziato una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$. Nel 2% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. sono state registrate riduzioni delle conte piastriniche al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$. Il 9,8% e il 4,0% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST \geq 3 volte ULN.

Parametri lipidici

Nello studio in aperto della durata di 52 settimane sulla formulazione s.c. (WA28118), il 23,4% e il 35,4% dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL \geq 130 mg/dL e di colesterolo totale \geq 200 mg/dL in qualsiasi momento nel corso del trattamento in studio.

Uso sottocutaneo

AIGp

Il profilo di sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stato anche valutato in 52 pazienti pediatrici affetti da AIGp. L'esposizione totale dei pazienti a RoActemra in tutta la popolazione esposta affetta da AIGp si è attestata a 184,4 anni-paziente per tocilizumab e.v. e a 50,4 anni-paziente per tocilizumab s.c. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti affetti da AIGp è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra, fatta eccezione per le ISR (vedere Tabella 1). I pazienti affetti da AIGp hanno manifestato ISR dopo le iniezioni di RoActemra s.c. con maggiore frequenza rispetto ai pazienti affetti da AR dell'adulto.

Infezioni

Nello studio su RoActemra s.c., il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGp trattati con RoActemra s.c. è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGp trattati con RoActemra e.v.

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel complesso, il 28,8% (15/52) dei pazienti affetti da AIGp ha manifestato ISR a RoActemra s.c. Queste ISR si sono verificate nel 44% dei pazienti di peso ≥ 30 kg, rispetto al 14,8% dei pazienti di peso inferiore a 30 kg. Le ISR più comuni sono state eritema, gonfiore, ematoma, dolore e prurito in corrispondenza del sito di iniezione. Tutte le ISR segnalate erano eventi non gravi di Grado 1 e nessuna di esse ha richiesto che il paziente interrompesse il trattamento o sospendesse la somministrazione.

Immunogenicità

Nello studio sulla formulazione s.c., il 5,8% [3/52] dei pazienti ha sviluppato positività agli anticorpi neutralizzanti anti-tocilizumab senza manifestare una reazione di ipersensibilità severa o clinicamente significativa. Di questi 3 pazienti, 1 si è successivamente ritirato dallo studio. Non è stata osservata alcuna correlazione tra la produzione di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Anomalie di laboratorio

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito in tutta la popolazione esposta a RoActemra è stata registrata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 15,4% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. Il 9,6% e il 3,8% dei pazienti trattati con RoActemra s.c. hanno manifestato un aumento rispettivamente di ALT o AST ≥ 3 volte ULN. Nessun paziente trattato con RoActemra s.c. ha evidenziato una riduzione della conta piastrinica $\leq 50 \times 10^3/\mu L$.

Parametri lipidici

Nello studio sulla formulazione s.c., il 14,3% e il 12,8% dei pazienti hanno manifestato un aumento post-basale del valore rispettivamente di colesterolo LDL ≥ 130 mg/dL e di colesterolo totale ≥ 200 mg/dL in qualsiasi momento durante il trattamento in studio.

Uso sottocutaneo

ACG

La sicurezza di RoActemra in formulazione sottocutanea è stata valutata in uno studio di fase III (WA28119) condotto su 251 pazienti affetti da ACG. La durata totale in anni-paziente nell'intera popolazione esposta a RoActemra è stata di 138,5 anni-paziente durante la fase dello studio controllata con placebo e in doppio cieco della durata di 12 mesi. Il profilo di sicurezza complessivo osservato nei gruppi trattati con RoActemra è risultato in linea con il profilo di sicurezza noto di RoActemra (vedere Tabella 1).

Infezioni

La frequenza di eventi di infezione/infezione severa è risultata ben bilanciata tra il gruppo RoActemra settimanale (200,2/9,7 eventi ogni 100 anni-paziente) vs. gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare (156,0/4,2 eventi ogni 100 anni-paziente) e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (210,2/12,5 eventi ogni 100 anni-paziente).

Reazioni correlate al sito di iniezione

Nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale, complessivamente il 6% (6/100) dei pazienti ha segnalato una reazione avversa in corrispondenza del sito dell'iniezione sottocutanea. Nessuna reazione correlata al sito di iniezione è stata riferita come evento avverso severa o ha imposto l'interruzione del trattamento.

Immunogenicità

Nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale, un paziente (1,1%, 1/95) è risultato positivo agli anticorpi neutralizzanti anti-RoActemra, sebbene non dell'isotipo IgE. Questo paziente non ha manifestato una reazione di ipersensibilità né una reazione correlata al sito di iniezione.

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, è stata rilevata una riduzione della conta dei neutrofili al di sotto di $1 \times 10^9/L$ nel 4% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale. Questo dato non è stato osservato in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Piastrine

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, un paziente (1%, 1/100) del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha fatto rilevare un singolo evento transitorio di riduzione della conta piastrinica $< 100 \times 10^3/\mu L$ che non si è associato a eventi emorragici. La riduzione della conta piastrinica al di sotto di $100 \times 10^3/\mu L$ non è stata osservata in nessuno dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, il 3% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di ALT ≥ 3 volte ULN, contro il 2% dei pazienti del gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nessun paziente del gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare. L'1% dei pazienti del gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale ha evidenziato un aumento di AST > 3 volte ULN, contro nessun paziente dei gruppi placebo più prednisone a scalare.

Parametri lipidici

Durante il monitoraggio di routine degli esami di laboratorio eseguito nello studio clinico controllato di 12 mesi su RoActemra, il 34% dei pazienti ha presentato aumenti sostenuti del colesterolo totale $> 6,2$ mmol/L (240 mg/dL), con un 15% che ha manifestato un incremento sostenuto dell'LDL $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dL) nel braccio RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale.

Uso endovenoso

AR

La sicurezza di RoActemra è stata studiata in 4 studi controllati con placebo (studi II, III, IV e V), 1 studio controllato con MTX (studio I) e nei rispettivi periodi di estensione (vedere paragrafo 5.1).

Il periodo controllato in doppio cieco è stato di 6 mesi in quattro studi (studi I, III, IV e V) ed è stato fino a 2 anni in uno studio (studio II). Negli studi controllati in doppio cieco, 774 pazienti hanno ricevuto RoActemra 4 mg/kg in associazione a MTX, 1870 pazienti hanno ricevuto RoActemra 8 mg/kg in associazione a MTX o altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto RoActemra 8 mg/kg in monoterapia.

La popolazione esposta a lungo termine include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di RoActemra o nel periodo di controllo in doppio cieco o nella fase di estensione in aperto degli studi. Dei 4009 pazienti inclusi in questa popolazione, 3577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3296 per almeno un anno, 2806 hanno ricevuto il trattamento per almeno 2 anni e 1222 per 3 anni.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni

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

Negli studi clinici controllati a sei mesi, la frequenza di infezioni gravi riferite con RoActemra alla dose di 8 mg/kg associato al trattamento con DMARD è stata di 5,3 eventi ogni 100 anni-paziente

rispetto a 3,9 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con placebo più DMARD. Nello studio sulla monoterapia, la frequenza di infezioni gravi è stata di 3,6 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con RoActemra e di 1,5 eventi ogni 100 anni-paziente nel gruppo trattato con MTX.

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

Patologia polmonare interstiziale

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

Perforazione gastrointestinale

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

Reazioni correlate all'infusione

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

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

Immunogenicità

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

Anormalità ematologiche:

Neutrofili

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

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

Piastrine

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

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

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

Aumenti delle transaminasi epatiche

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

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

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

Parametri lipidici

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

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

Neoplasie

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

Reazioni cutanee

Nell'utilizzo successivo alla commercializzazione sono state riportate segnalazioni rare di Sindrome di Stevens-Johnson.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

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

Nello studio clinico sulla ACG WA28119, sono state osservate analoghe riduzioni rapide dei livelli di PCR e VES, unitamente a lievi incrementi della concentrazione emoglobinica corpuscolare media. Nei soggetti sani che hanno ricevuto RoActemra in dosi da 2 a 28 mg/kg per via endovenosa e da 81 a 162 mg per via sottocutanea, la conta assoluta dei neutrofili ha raggiunto livelli più bassi dal giorno 2 al giorno 5 successivi alla somministrazione. Successivamente i neutrofili sono tornati verso i livelli del basale in modo dose dipendente. I pazienti affetti da AR e ACG hanno manifestato una diminuzione simile (rispetto ai soggetti sani) della conta assoluta dei neutrofili a seguito della somministrazione di RoActemra (vedere paragrafo 4.8).

Uso sottocutaneo

AR

Efficacia clinica

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

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

Risposta clinica

Lo studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20% circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello studio SC-I, 1262 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con 162 mg di RoActemra per via sottocutanea ogni settimana o con 8 mg/kg di RoActemra per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario dello studio era la differenza nella percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24. I risultati dello studio SC-I sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Risposte ACR nello studio SC-I (% di pazienti) alla settimana 24

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

TCZ = tocilizumab

a = popolazione per protocollo

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

Risposta radiografica

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

Nello studio SC-II, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio totale medio di Sharp modificato secondo van der Heijde (mTSS) rispetto al basale. Alla settimana 24, nei pazienti trattati con RoActemra in formulazione sottocutanea è stata riscontrata inibizione del danno strutturale, con una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (mTSS medio di 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ [test di van Elteren]). Questi risultati sono in linea con quelli osservati nei pazienti trattati con RoActemra in formulazione endovenosa.

Nello studio SC-II, alla settimana 24, i pazienti trattati con RoActemra in formulazione sottocutanea a settimane alterne hanno conseguito una risposta ACR20 del 60,9%, una risposta ACR50 del 39,8% e una risposta ACR70 del 19,7%, mentre i pazienti trattati con placebo hanno conseguito una risposta ACR20 del 31,5%, una risposta ACR50 del 12,3% e una risposta ACR70 del 5,0%. I pazienti presentavano un punteggio DAS28 medio al basale di 6,7 nel braccio s.c. e di 6,6 nel braccio placebo. Alla settimana 24 si è osservata una riduzione significativa del punteggio DAS28 rispetto al basale di 3,1 nel braccio s.c. e di 1,7 nel braccio placebo; nel 32,0% dei pazienti del braccio s.c. e nel 4,0% dei pazienti del braccio placebo è stato inoltre riscontrato un punteggio DAS28 < 2,6.

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

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

Uso sottocutaneo

AIGs

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) e sulla sicurezza (WA28118) al fine di stabilire la dose s.c. di RoActemra adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime e.v.

I pazienti idonei sono stati trattati con RoActemra a una dose funzionale al loro peso corporeo (BW): ai pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 26) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni settimana (QW), mentre a quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 10 giorni (Q10D; n = 8) od ogni 2 settimane (Q2W; n = 17) per 52 settimane. Ventisei (51%) di questi 51 pazienti erano naïve al trattamento con RoActemra, mentre 25 (49%) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con RoActemra e.v. e sono passati alla terapia con RoActemra s.c. al basale.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che RoActemra s.c. ha determinato un miglioramento di tutti i parametri esplorativi di efficacia, tra cui il punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71), nei pazienti naïve al trattamento con TCZ e ha consentito di mantenere tutti i parametri esplorativi di efficacia nei pazienti che sono passati dal trattamento con RoActemra e.v. a RoActemra s.c. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

AIGp

Efficacia clinica

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp di età compresa tra 1 e 17 anni è stato condotto uno studio in aperto e multicentrico della durata di 52 settimane sulla PK-PD e sulla sicurezza al fine di stabilire la dose sottocutanea di RoActemra adeguata a ottenere profili di PK/PD e sicurezza sovrapponibili a quelli del regime e.v.

I pazienti idonei sono stati trattati con tocilizumab a una dose funzionale al loro peso corporeo (BW): nei pazienti di peso ≥ 30 kg (n = 25) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 2 settimane (Q2W), mentre in quelli di peso inferiore a 30 kg (n = 27) sono stati somministrati 162 mg di RoActemra ogni 3 settimane (Q3W) per 52 settimane. Trentasette (71%) di questi 52 pazienti erano naïve al trattamento con RoActemra, mentre 15 (29%) erano stati precedentemente sottoposti al trattamento con RoActemra e.v. e sono passati alla terapia con RoActemra s.c. al basale.

I regimi a base di RoActemra s.c. 162 mg Q3W nei pazienti di peso inferiore a 30 kg e 162 mg Q2W nei pazienti di peso ≥ 30 kg garantiscono rispettivamente un'esposizione PK e risposte PD che avvalorano esiti di efficacia e sicurezza simili a quelli ottenuti con i regimi a base di RoActemra e.v. approvati per l'AIGp.

Dai risultati esplorativi di efficacia è emerso che RoActemra s.c. ha determinato un miglioramento del punteggio JADAS-71 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score-71) mediano nei pazienti naïve al trattamento con RoActemra e ha consentito di mantenere il punteggio JADAS-71 mediano nei pazienti che sono passati dal trattamento con RoActemra e.v. a RoActemra s.c. Tali risultati sono stati osservati per l'intera durata dello studio nei pazienti di entrambi i gruppi di peso corporeo (inferiore a 30 kg e ≥ 30 kg).

Uso sottocutaneo

ACG

Efficacia clinica

Lo studio WA28119 è stato uno studio di superiorità di fase III randomizzato, multicentrico, in doppio cieco e controllato con placebo condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di RoActemra in pazienti affetti da ACG.

Duecentocinquantuno (251) pazienti affetti da ACG di nuova insorgenza o recidivante sono stati arruolati e assegnati a uno dei quattro bracci di trattamento. Lo studio si è articolato in un periodo di trattamento in cieco della durata di 52 settimane (Parte 1) seguito da un'estensione in aperto della durata di 104 settimane (Parte 2). Scopo della Parte 2 era delineare la sicurezza e il mantenimento dell'efficacia a lungo termine dopo 52 settimane di terapia con RoActemra, analizzare il tasso di recidive e la necessità di trattamento con RoActemra oltre le 52 settimane, nonché acquisire informazioni sul potenziale effetto di risparmio degli steroidi a lungo termine di RoActemra.

Due dosi sottocutanee di RoActemra (162 mg ogni settimana e 162 mg a settimane alterne) sono state confrontate con due diversi gruppi di controllo trattati con placebo, randomizzati in rapporto 2:1:1:1.

Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di fondo con glucocorticoidi (prednisone). Ciascuno dei gruppi trattati con RoActemra e uno dei gruppi trattati con placebo hanno seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 26 settimane, mentre il secondo gruppo trattato con placebo ha seguito un regime prestabilito con prednisone a scalare per 52 settimane, concepito per rispecchiare meglio la prassi standard.

La durata della terapia con glucocorticoidi durante lo screening e prima dell'inizio della somministrazione di RoActemra (o di placebo) è stata simile in tutti e 4 i gruppi di trattamento (vedere Tabella 3).

Tabella 3. Durata della terapia con corticosteroidi durante lo screening nello studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51	RoActemra 162 mg s.c. ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare N = 100	RoActemra 162 mg s.c. a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare N = 49
Durata (giorni)				
Media (DS)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediana	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

L'endpoint primario di efficacia, valutato in base alla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con RoActemra più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

Anche il principale endpoint secondario di efficacia, basato anch'esso sulla percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52, e che ha confrontato tocilizumab più 26 settimane di prednisone a scalare rispetto a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, è stato raggiunto (Tabella 4).

È stato osservato un effetto del trattamento superiore (differenza statisticamente significativa) a favore di RoActemra rispetto a placebo nel conseguire una remissione sostenuta libera da steroidi alla settimana 52 di terapia con RoActemra più 26 settimane con prednisone a scalare rispetto a placebo più 26 settimane di prednisone a scalare e a placebo più 52 settimane di prednisone a scalare.

La Tabella 4 riporta la percentuale di pazienti che hanno conseguito una remissione sostenuta alla settimana 52.

Endpoint secondari

La valutazione del tempo alla prima riacutizzazione della ACG ha evidenziato un rischio di riacutizzazione significativamente inferiore nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea settimanale rispetto ai gruppi placebo più 26 settimane di prednisone e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare e nel gruppo RoActemra in formulazione sottocutanea a settimane alterne rispetto al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone (confronto condotto a un livello di significatività di 0,01). La somministrazione settimanale di RoActemra in formulazione sottocutanea ha inoltre dimostrato di ridurre in modo clinicamente rilevante il rischio di riacutizzazione rispetto al trattamento con placebo più 26 settimane di prednisone sia nei pazienti che sono entrati nella sperimentazione con una ACG recidivante sia in quelli entrati con una malattia di nuova insorgenza (Tabella 4).

Dose cumulativa di glucocorticoidi

La dose cumulativa di prednisone alla settimana 52 è stata significativamente inferiore nei due gruppi RoActemra rispetto ai due gruppi placebo (Tabella 4). In un'analisi separata dei pazienti che hanno ricevuto prednisone di salvataggio per trattare una riacutizzazione della ACG durante le prime 52 settimane, la dose cumulativa di prednisone ha mostrato delle variazioni rilevanti. Le dosi mediane di terapia di salvataggio nei pazienti dei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne sono state rispettivamente di 3129,75 mg e 3847 mg. Entrambe sono risultate considerevolmente inferiori rispetto ai valori osservati nei gruppi placebo più 26 settimane e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, pari rispettivamente a 4023,5 mg e 5389,5 mg.

Tabella 4. Risultati di efficacia dello studio WA28119

	Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50	Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51	RoActemra 162 mg s.c. ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare N = 100	RoActemra 162 mg s.c. a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare N = 49
Endpoint primario				
****Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Principale endpoint secondario				
Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata (IC al 99,5%)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Altri endpoint secondari				
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+26) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG ¹ (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+52) HR (IC al 99%)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Dose cumulativa di glucocorticoidi (mg)</i>				
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Endpoint esplorativi				
Tasso di recidiva annualizzato, settimana 52 [§]				
Media (DS)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (soglia di significatività per i test di superiorità primari e secondari principali)

***Valore p descrittivo $\leq 0,005$

******Riacutizzazione: ripresentazione di segni o sintomi di ACG e/o VES ≥ 30 mm/h** – Richiesto aumento della dose di prednisone

Remissione: assenza di riacutizzazione e normalizzazione della PCR

Remissione sostenuta: remissione dalla settimana 12 alla settimana 52 – I pazienti devono aderire alla riduzione graduale di prednisone definita dal protocollo.

¹ Analisi del tempo (espresso in giorni) che intercorre tra la remissione clinica e la prima riacutizzazione della malattia

² I valori p sono determinati utilizzando un'analisi di Van Elteren per i dati non parametrici

[§] L'analisi statistica non è stata eseguita

N/A = non applicabile

HR = hazard ratio

IC = intervallo di confidenza

Esiti correlati alla qualità di vita

Nello studio WA28119, i risultati del questionario SF-36 sono stati separati nei punteggi riepilogativi relativi alle componenti fisica e mentale (rispettivamente PCS e MCS). La variazione media della PCS dal basale alla settimana 52 è stata più marcata (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne [rispettivamente 4,10 e 2,76] rispetto ai due gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -0,28; placebo più 52 settimane, -1,49], sebbene soltanto il confronto tra il gruppo RoActemra settimanale più 26 settimane di prednisone a scalare e il gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare (5,59; IC al 99%: 8,6; 10,32) abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa (p = 0,0024). Per quanto concerne la componente MCS, la variazione media dal basale alla settimana 52 sia nel gruppo RoActemra settimanale sia nel gruppo RoActemra a settimane alterne [rispettivamente 7,28 e 6,12] è stata superiore rispetto al gruppo placebo più 52 settimane di prednisone a scalare [2,84] (sebbene le differenze non siano risultate statisticamente significative [p = 0,0252 per la somministrazione settimanale e p = 0,1468 per la somministrazione a settimane alterne]) e simile al gruppo placebo più 26 settimane di prednisone a scalare [6,67].

La valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente è stata effettuata su una scala analogica visiva (VAS) da 0 a 100 mm. La variazione media della VAS globale del paziente dal basale alla settimana 52 è stata inferiore (a indicare un miglioramento maggiore) nei gruppi RoActemra settimanale e a settimane alterne [rispettivamente -19,0 e -25,3] rispetto a entrambi i gruppi placebo [placebo più 26 settimane, -3,4; placebo più 52 settimane, -7,2], sebbene solo il gruppo RoActemra a settimane alterne più 26 settimane di prednisone a scalare abbia fatto rilevare una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo [placebo più 26 settimane a scalare, p = 0,0059; e placebo più 52 settimane a scalare p = 0,0081].

In tutti i gruppi è stata calcolata la variazione dei punteggi della scala FACIT-Fatigue dal basale alla settimana 52. Le variazioni medie [DS] dei punteggi sono state le seguenti: RoActemra settimanale più 26 settimane, 5,61 [10,115], RoActemra a settimane alterne più 26 settimane, 1,81 [8,836], placebo più 26 settimane, 0,26 [10,702] e placebo più 52 settimane, -1,63 [6,753].

Le variazioni dei punteggi del questionario EQ5D dal basale alla settimana 52 sono state le seguenti: RoActemra settimanale più 26 settimane, 0,10 [0,198], RoActemra a settimane alterne più 26 settimane, 0,05 [0,215], placebo più 26 settimane, 0,07 [0,293] e placebo più 52 settimane, -0,02 [0,159].

I punteggi più alti rappresentano un segnale di miglioramento sia nel questionario FACIT-Fatigue sia nel questionario EQ5D.

Uso endovenoso

AR

Efficacia clinica

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

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

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

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

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

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

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

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con RoActemra alla dose di 8 mg/kg hanno manifestato tassi di risposta ACR 20, 50, 70 significativamente più elevati a 6 mesi rispetto al gruppo di controllo (Tabella 5). Nello studio I è stata dimostrata la superiorità di RoActemra alla dose di 8 mg/kg rispetto al prodotto attivo di confronto MTX.

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

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

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

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

Tabella 5. Risposte ACR osservate negli studi controllati con placebo/MTX/DMARD (% di pazienti)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotressato

PBO - Placebo

DMARD Farmaco antireumatico modificante la malattia

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

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

Risposta clinica maggiore

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

Risposta radiografica

Nello studio II condotto su pazienti con risposta inadeguata a MTX, l'inibizione del danno articolare strutturale è stata valutata radiograficamente ed espressa come variazione del punteggio di Sharp modificato e delle sue componenti, del punteggio dell'erosione e del punteggio relativo al restringimento dello spazio articolare. Nei pazienti trattati con RoActemra si è ottenuta l'inibizione del danno articolare strutturale dimostrata da una progressione radiografica significativamente inferiore rispetto ai pazienti del gruppo di controllo (Tabella 6).

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

Tabella 6. Variazioni radiografiche medie nell'arco di 52 settimane nello studio II

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

PBO - Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Restringimento dello spazio articolare

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

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

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

Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

Livelli dell'emoglobina

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

Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

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

Un effetto superiore del trattamento, statisticamente significativo, è stato osservato in favore di RoActemra rispetto ad adalimumab nel controllo nell'attività di malattia dal basale alla settimana 24 per l'endpoint primario di variazione nel DAS28 e per tutti gli endpoint secondari (Tabella 7).

Tabella 7: Risultati di efficacia per lo studio VI (WA19924)

	ADA + Placebo (e.v.) N = 162	TCZ + Placebo (s.c.) N = 163	Valore p ^(a)
Endpoint primario – Variazione media dal basale alla settimana 24			
DAS28 (media aggiustata)	-1,8	-3,3	
Differenza nella media aggiustata (IC 95%)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Endpoint secondari - Percentuale di riposte alla settimana 24^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
Risposta ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Risposta ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Risposta ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^aIl valore p è aggiustato per regione e durata dell'AR per tutti gli endpoint e inoltre per il valore basale per tutti gli endpoint continui.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di RoActemra è caratterizzata da un'eliminazione non lineare, che è una combinazione di clearance lineare ed eliminazione di Michaelis-Menten. La parte non lineare dell'eliminazione di RoActemra determina un aumento dell'esposizione più che proporzionale alla dose. I parametri di farmacocinetica di RoActemra non si modificano nel tempo. In virtù della dipendenza della clearance totale dalle concentrazioni sieriche di RoActemra, anche l'emivita di RoActemra è concentrazione-dipendente e varia in base al livello di concentrazione sierica. Le analisi di farmacocinetica di popolazione in ogni popolazione di pazienti testata finora non indicano una relazione tra clearance apparente e presenza di anticorpi anti-farmaco.

AR

Uso endovenoso

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

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

Linearità

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

Uso sottocutaneo

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

I parametri farmacocinetici di RoActemra non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni settimana, i valori medi previsti (\pm DS) allo stato stazionario dell' $AUC_{1\text{ sett}}$, C_{\min} e C_{\max} di RoActemra sono stati rispettivamente $7,970 \pm 3,432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ e $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C_{\min} e C_{\max} sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30 e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C_{\min} e C_{\max} .

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

Assorbimento

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

Eliminazione

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

AIGs

Uso sottocutaneo

La farmacocinetica di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 140 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 12 mg/kg e.v. ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni settimana (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 10 giorni od ogni 2 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

I dati disponibili relativi all'esposizione dopo la somministrazione sottocutanea di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs di età inferiore a 2 anni e di peso corporeo inferiore a 10 kg sono limitati.

I pazienti affetti da AIGs devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con RoActemra per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 8. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione s.c. in soggetti affetti da AIGs

Parametro di PK di RoActemra	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{\min} ($\mu\text{g/mL}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{mean} ($\mu\text{g/mL}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
C_{\max} d'accumulo	3,66	1,88
C_{\min} d'accumulo	4,39	3,21
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ} *	4,28	2,27

* $\tau = 1$ o 2 settimane per i due regimi s.c.

Dopo somministrazione s.c., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione s.c. in pazienti affetti da AIGs, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione s.c. nei pazienti affetti da AIGs è stata del 95%.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGs, il volume centrale di distribuzione si è attestato a 1,87 L, mentre quello periferico a 2,14 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,01 L.

Eliminazione

La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione e, nei pazienti pediatrici affetti da artrite idiopatica giovanile sistemica, è risultata pari a 5,7 mL/h. Dopo somministrazione sottocutanea, il t_{1/2} effettivo di RoActemra nei pazienti affetti da AIGs si è attestato a un massimo di 14 giorni con entrambi i regimi 162 mg QW e Q2W durante un intervallo posologico allo stato stazionario.

AIGp

Uso sottocutaneo

La farmacocinetica di RoActemra nei pazienti affetti da AIGp è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 237 pazienti trattati con 8 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg), 10 mg/kg e.v. ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg s.c. ogni 2 settimane (pazienti di peso ≥ 30 kg) o 162 mg s.c. ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

Tabella 9. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media ± DS dopo somministrazione s.c. in soggetti affetti da AIGp

Parametro di PK di RoActemra	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W < 30 kg
C _{max} (µg/mL)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C _{min} (µg/mL)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C _{avg} (µg/mL)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
C _{max} d'accumulo	1,72	1,32
C _{min} d'accumulo	3,58	2,08
C _{mean} d'accumulo o AUC _τ *	2,04	1,46

*τ = 2 o 3 settimane per i due regimi s.c.

Dopo somministrazione e.v., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con la dose da 10 mg/kg (BW < 30 kg) ed entro la settimana 16 con la dose da 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Dopo somministrazione s.c., il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg s.c. Q2W e Q3W.

Assorbimento

In seguito a somministrazione s.c. in pazienti affetti da AIGp, l'emivita di assorbimento si è attestata a 2 giorni circa, mentre la biodisponibilità della formulazione s.c. nei pazienti affetti da AIGp è stata del 96%.

Distribuzione

Nei pazienti pediatrici affetti da AIGp, il volume centrale di distribuzione si è attestato a 1,97 L, mentre quello periferico a 2,03 L, per un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 4,0 L.

Eliminazione

L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui pazienti affetti da AIGp ha evidenziato un impatto sulla clearance lineare correlato al peso corporeo, in ragione del quale occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso (vedere Tabella 9).

Dopo somministrazione sottocutanea, il $t_{1/2}$ effettivo di RoActemra nei pazienti affetti da AIGp si è attestato a un massimo di 10 giorni nei pazienti di peso < 30 kg (162 mg s.c. Q3W) e di 7 giorni nei pazienti di peso \geq 30 kg (162 mg s.c. Q2W) durante un intervallo posologico allo stato stazionario. A seguito di somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione con un andamento bifasico. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,25 mL/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

ACG

Uso sottocutaneo

La PK di RoActemra in pazienti con ACG è stata determinata utilizzando un modello di PK di popolazione da un set di dati composto da 149 pazienti con ACG trattati con 162 mg per via sottocutanea ogni settimana o 162 mg per via sottocutanea a settimane alterne. Il modello sviluppato aveva la stessa struttura del modello di PK di popolazione sviluppato in precedenza sulla base dei dati raccolti su pazienti con AR (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media \pm DS dopo somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG

Parametro di PK di tocilizumab	Somministrazione sottocutanea	
	162 mg a settimane alterne	162 mg ogni settimana
C_{max} (μ g/mL)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{trough} (μ g/mL)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{mean} (μ g/mL)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
C_{max} d'accumulo	2,18	8,88
C_{trough} d'accumulo	5,61	9,59
C_{mean} d'accumulo o AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 o 1 settimana per i due regimi s.c.

Il profilo allo stato stazionario della somministrazione settimanale di RoActemra è risultato sostanzialmente piatto, con fluttuazioni minime tra i valori minimi e massimi, mentre per RoActemra in somministrazione a settimane alterne le fluttuazioni rilevate sono state considerevoli. Il 90% circa dello stato stazionario (AUC_{τ}) è stato raggiunto entro la settimana 14 nel gruppo trattato a settimane alterne ed entro la settimana 17 nel gruppo in trattamento settimanale.

Sulla base dell'attuale caratterizzazione della PK, in questa popolazione si osservano concentrazioni minime allo stato stazionario di RoActemra più elevate del 50% rispetto alle concentrazioni medie rilevate nel più ampio set di dati della popolazione con AR. Tali differenze sono ascrivibili a ragioni non note. Le differenze di PK non si associano a differenze marcate dei parametri di PD e pertanto la loro rilevanza clinica non è nota.

Nei pazienti affetti da ACG si è osservata un'esposizione più elevata in pazienti con peso corporeo inferiore. Per lo schema posologico da 162 mg una volta alla settimana, lo stato stazionario Cav è stato più elevato (del 51%) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Per lo schema posologico da 162 mg ogni due settimane, lo stato stazionario Cav è stato più elevato (del 129%) in pazienti con peso corporeo inferiore a 60 kg rispetto a pazienti con peso compreso tra 60 e 100 kg. Sono disponibili dati limitati su pazienti con peso superiore a 100 kg (n=7).

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea in pazienti con ACG, il $t_{1/2}$ di assorbimento è stato raggiunto intorno ai 4 giorni. La biodisponibilità della formulazione s.c. è stata di 0,8. I valori mediani di T_{max} sono stati raggiunti 3 giorni dopo la somministrazione della dose settimanale di RoActemra e 4,5 giorni dopo la somministrazione della dose di tocilizumab a settimane alterne.

Distribuzione

In pazienti con ACG, il volume di distribuzione centrale è stato di 4,09 L, il volume di distribuzione periferico è stato di 3,37 L, e di conseguenza il volume di distribuzione in stato stazionario è stato di 7,46 L.

Eliminazione

La clearance totale di RoActemra è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi della farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,7 mL/h nei pazienti con ACG.

Nei pazienti con ACG, allo stato stazionario, il $t_{1/2}$ effettivo di RoActemra ha oscillato tra 18,3 e 18,9 giorni per il regime settimanale da 162 mg, e tra 4,2 e 7,9 giorni per il regime a settimane alterne da 162 mg. A concentrazioni sieriche elevate, quando la clearance totale di RoActemra è dominata dalla clearance lineare, dalle stime dei parametri di popolazione è stato ricavato un $t_{1/2}$ effettivo di circa 32 giorni.

Popolazioni particolari

Compromissione renale: non sono stati condotti studi formali sull'effetto di una funzione renale compromessa sulla farmacocinetica di RoActemra. La maggior parte dei pazienti con AR e ACG inclusi negli studi oggetto dell'analisi di farmacocinetica di popolazione presentava una funzione renale nella norma o una lieve alterazione della funzione renale. Una lieve alterazione della funzione renale (clearance della creatinina stimata secondo la formula di Cockcroft-Gault) non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di RoActemra.

Un terzo circa dei pazienti nello studio sulla ACG presentava una compromissione renale moderata al basale (clearance della creatinina stimata di 30-59 mL/min). In questi pazienti non è stato osservato alcun effetto sull'esposizione a RoActemra.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

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

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

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da AIGs e AIGp hanno confermato che le dimensioni corporee rappresentano l'unica covariata che influisce in misura significativa sulla farmacocinetica di RoActemra, inclusi l'eliminazione e l'assorbimento, ragione per cui occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso corporeo (vedere Tabelle 8 e 9).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 0,9 mL in una siringa preriempita (vetro di tipo 1) con un ago fisso, contenente 162 mg di RoActemra, il tutto incorporato in una penna preriempita. La siringa è chiusa da un manicotto di sicurezza rigido per l'ago (guarnizione elastomerica di tenuta con involucro in polipropilene) e da un tappo a stantuffo (gomma butilica rivestita in fluororesina).

Confezioni da 4 penne preriempite e **confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.**

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

RoActemra è fornito in una penna preriempita monouso. Prima di iniettare RoActemra, una volta tolta la penna preriempita dal frigorifero, occorre lasciare che raggiunga la temperatura ambiente (tra 18 °C e 28 °C) attendendo per 45 minuti. La penna non deve essere agitata. Una volta rimosso il cappuccio la somministrazione dell'iniezione deve essere iniziata entro 3 minuti, per evitare che il farmaco si secchi e blocchi l'ago. Se la penna preriempita non viene utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova penna preriempita.

Se dopo aver premuto il pulsante di attivazione l'indicatore viola non si muove, è necessario gettare la penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione. **Non** cercare di riutilizzare la penna preriempita. Non ripetere l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contattare l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/08/492/009

EU/1/08/492/010

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

Data della prima autorizzazione: 16 gennaio 2009

Data del rinnovo più recente: 25 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
Stati Uniti

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
Stati Uniti

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Corea del Sud

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

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapore

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

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

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

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

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

- Riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto (ad es. collegamento al sito web dell'EMA)
- I calcoli per il dosaggio (pazienti affetti da AR, AIGs o AIGp), la preparazione dell'infusione e la velocità di somministrazione
- Il rischio di infezioni gravi
 - Il prodotto non deve essere dato a pazienti con infezione attiva o sospetta
 - Il prodotto può diminuire i segni e i sintomi di infezione acuta, ritardandone la diagnosi
- Rischio di epatotossicità
 - Occorre cautela nel considerare l'avvio del trattamento con tocilizumab in pazienti che presentano livelli elevati delle transaminasi ALT o AST > 1,5 volte ULN. Nei pazienti con livelli elevati di ALT o AST > 5 volte ULN il trattamento non è raccomandato.
 - Nei pazienti affetti da AR, ACG, AIGp e AIGs i valori di ALT/AST devono essere monitorati ogni 4-8 settimane per i primi 6 mesi di trattamento e in seguito ogni 12 settimane. Le modifiche posologiche raccomandate in base ai livelli delle transaminasi, ivi inclusa la sospensione del trattamento con tocilizumab, sono in linea con il paragrafo 4.2 dell'RCP.
- Rischio di perforazioni gastrointestinali, specialmente in pazienti con storia di diverticolite o ulcere intestinali
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi al farmaco
- Il pacchetto informativo per il paziente (che deve essere dato ai pazienti dal medico)

- Linee guida su come diagnosticare la sindrome da attivazione macrofagica nei pazienti affetti da AIGs
- Raccomandazioni per l'interruzione del dosaggio nei pazienti affetti da AIGs e AIGp

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

- Prevenzione degli errori medici e delle reazioni da iniezione/correlate all'infusione
- Preparazione dell'iniezione/ infusione
- Velocità dell'infusione
- Monitoraggio del paziente per le reazioni da iniezione/correlate all'infusione
- Dettagli su come segnalare le reazioni avverse gravi

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

- Foglio illustrativo (con le istruzioni per l'uso sottocutaneo) (ad esempio, link al sito EMA)
- Scheda di Allerta per il Paziente
- riferimento al rischio di sviluppare infezioni che possono divenire gravi se non trattate. Inoltre, alcune infezioni precedenti possono ricomparire.
- riferimento al rischio che i pazienti che assumono RoActemra possono sviluppare complicanze della diverticolite che possono divenire gravi se non trattate.
- riferimento al rischio che i pazienti che assumono RoActemra possono sviluppare severo danno epatico. I pazienti saranno monitorati per la funzionalità epatica attraverso apposite analisi. I pazienti devono informare immediatamente il medico in caso di manifestazione di segni e sintomi di tossicità epatica, tra cui stanchezza, dolore addominale e ittero.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

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

1 flaconcino contiene 80 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RoActemra 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

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

1 flaconcino contiene 200 mg di tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RoActemra 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
tocilizumab

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

1 flaconcino contiene 400 mg di Tocilizumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

tocilizumab

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

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

4 siringhe preriempite

162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

EU/1/08/492/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

tocilizumab

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

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

EU/1/08/492/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

tocilizumab

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

1 siringa preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

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

EU/1/08/492/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

roactemra 162 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
tocilizumab

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

1 penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita, ACTPen®
4 penne preriempite
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

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

EU/1/08/492/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

roactemra 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO DELLA PENNA PRERIEMPITA (CON BLUE BOX) - Confezione multipla**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

tocilizumab

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

1 penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita, ACTPen®
Confezione multipla: 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite
162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

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

EU/1/08/492/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

roactemra 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO DELLA PENNA PRERIEMPITA (SENZA BLUE BOX) - Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

tocilizumab

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

1 penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita, ACTPen®

4 penne preriempite. Parte di una confezione multipla, non vendibile singolarmente.

162 mg/0,9 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

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

Lasciare la penna preriempita a temperatura ambiente fuori dalla confezione per 45 minuti prima dell'uso

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C

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

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

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

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

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

EU/1/08/492/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

roactemra 162 mg penna

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

FLACONCINO

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

RoActemra 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

80 mg/4 mL

6. ALTRO

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

FLACONCINO

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

RoActemra 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

200 mg/10 mL

6. ALTRO

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

FLACONCINO

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

RoActemra 20 mg/mL concentrato sterile
tocilizumab
e.v.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Infusione e.v.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

400 mg/20 mL

6. ALTRO

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

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

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

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile
tocilizumab
Solo per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

162 mg/0,9 mL

6. ALTRO

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

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

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

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile
tocilizumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

162 mg/0,9 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RoActemra 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione tocilizumab

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è RoActemra e a cosa serve

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

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

- **RoActemra è utilizzato per trattare adulti e bambini** di età pari o superiore ai 2 anni con **sindrome da rilascio di citochine (CRS)** grave o potenzialmente letale, un effetto indesiderato che colpisce i pazienti sottoposti a terapie a base di linfociti CAR-T (*chimeric antigen receptor T-cell*) usate per trattare alcune forme tumorali maligne.
- **RoActemra è utilizzato per trattare adulti** con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in terapia con corticosteroidi sistemici e che necessitano di ossigenoterapia supplementare o ventilazione meccanica.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato RoActemra

Non le verrà somministrato RoActemra

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

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.

- Se ha **mal di testa persistente**.

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

Bambini e adolescenti

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

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

Altri medicinali e RoActemra

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

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

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

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

Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se pianifica una gravidanza.

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

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

RoActemra contiene sodio

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

3. Come viene somministrato RoActemra

Questo medicinale è soggetto a prescrizione medica limitata dal medico.

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

Pazienti adulti affetti da AR

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

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

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

La dose usuale di RoActemra dipende dal peso corporeo.

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

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

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

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

La dose usuale di RoActemra dipende dal peso corporeo.

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

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

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

Pazienti con CRS

Nei pazienti di peso uguale o superiore a 30 kg, la dose abituale di RoActemra è pari a 8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.

Nei pazienti di peso inferiore a 30 kg, la dose è pari a 12 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo.

RoActemra può essere somministrato da solo o in associazione con corticosteroidi.

Pazienti affetti da COVID-19

La dose indicata di RoActemra è pari a **8 mg per ogni chilogrammo di peso corporeo**. Potrebbe rendersi necessaria una seconda dose.

Se le viene dato più RoActemra di quanto dovuto

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

Se non riceve una dose di RoActemra

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

Se interrompe il trattamento con RoActemra

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Possibili comuni effetti indesiderati gravi: riferisca immediatamente al medico.

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

Reazioni allergiche durante o dopo l'infusione:

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

Segni di infezioni gravi

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

Segni e sintomi di tossicità epatica

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- stanchezza
- dolore addominale
- ittero (ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi)

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

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono colpire più di 1 utilizzatore su 10

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

Effetti indesiderati comuni

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10

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

- basso numero dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia) rilevato tramite gli esami del sangue
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato negli esami del sangue
- bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Effetti indesiderati non comuni

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 100

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

Effetti indesiderati rari

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può comportare formazione di vesciche gravi e desquamazione della pelle)
- reazioni allergiche fatali (anafilassi [fatale])
- infiammazione del fegato (epatite), ittero

Effetti indesiderati molto rari

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 10.000

- basso numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine negli esami del sangue
- insufficienza epatica

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

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

Bambini affetti da AIGs

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

Bambini affetti da AIGp

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

5. Come conservare RoActemra

Tenere RoActemra fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola.

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

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

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene RoActemra

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

Descrizione dell'aspetto di RoActemra e contenuto della confezione

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

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

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

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**Altre fonti di informazione**

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la diluizione prima della somministrazione

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

Pazienti adulti affetti da AR, COVID-19 e CRS (≥ 30 kg)

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

Utilizzo nella popolazione pediatrica

Pazienti affetti da AIGs, AIGp e CRS di peso ≥ 30 kg

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

Pazienti affetti da AIGs e CRS di peso < 30 kg

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

Pazienti affetti da AIGp di peso < 30 kg

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

RoActemra è monouso.

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita tocilizumab

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso. Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è RoActemra e a cosa serve

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

- **adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave**, una malattia autoimmune, se le precedenti terapie non hanno funzionato abbastanza.
- **adulti con artrite reumatoide (AR) grave, attiva e in progressione**, precedentemente non trattati con metotressato.

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

RoActemra è solitamente usato in associazione con un altro medicinale per la AR chiamato metotressato. RoActemra può comunque essere usato da solo se il medico decide che il trattamento con metotressato è inappropriato.

- **adulti con una malattia delle arterie chiamata arterite a cellule giganti (ACG)**, provocata dall'infiammazione delle arterie più grosse del corpo, specialmente quelle che portano il sangue alla testa e al collo. I sintomi includono mal di testa, affaticamento e dolore alla mandibola/mascella. Gli effetti possono includere ictus e cecità.

RoActemra può ridurre il dolore e il rigonfiamento di arterie e vene nella testa, nel collo e nelle braccia.

La ACG è spesso trattata con medicinali chiamati steroidi, che generalmente sono efficaci, ma possono provocare effetti indesiderati se usati a dosi elevate per periodi prolungati. Inoltre, la riduzione della dose di steroidi può provocare una riacutizzazione della ACG. Aggiungere RoActemra al trattamento significa poter utilizzare gli steroidi per un periodo più breve, tendendo comunque sotto controllo la ACG.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 1 anno, con artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni, nonché febbre ed eruzione cutanea.

RoActemra è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGs. Può essere somministrato in combinazione con metotressato o da solo.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 2 anni, con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni.

RoActemra è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGp. Può essere somministrato in combinazione con metotressato o da solo.

2. Cosa deve sapere prima di usare RoActemra

Non usi RoActemra

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

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra, della lingua, prurito alla pelle o al viso, orticaria o eruzione cutanea durante l'iniezione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se dopo la somministrazione di RoActemra manifesta qualsiasi sintomo indicativo di una reazione allergica, non assuma la dose successiva finché non avrà informato il medico. E questi non le avrà detto di prenderla.
- Se ha un'**infezione** di qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. RoActemra può ridurre la capacità del corpo di rispondere alle infezioni e potrebbe peggiorare un'infezione esistente o aumentare le possibilità di incorrere in una nuova infezione.

- Se ha avuto la **tubercolosi**, informi il medico. Il medico ricercherà segni e sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con RoActemra. Se i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre lieve) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, informi immediatamente il medico.
- Se ha avuto **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare RoActemra il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- Se un **paziente è stato vaccinato di recente o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione**, informi il medico. Tutti i pazienti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con RoActemra. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati durante la terapia con RoActemra.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere RoActemra.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione arteriosa o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume RoActemra.
- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.
- Se ha **mal di testa persistente**.

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

Bambini e adolescenti

L'uso di RoActemra nella soluzione iniettabile sottocutanea non è raccomandato in bambini di età inferiore a 1 anno. RoActemra non deve essere somministrato a bambini affetti da AIGs che pesano meno di 10 kg.

Se un bambino presenta una storia di **sindrome da attivazione macrofagica** (attivazione e proliferazione incontrollata di specifiche cellule del sangue), informi il medico. Questi dovrà decidere se il paziente possa essere comunque trattato con RoActemra.

Altri medicinali e RoActemra

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

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

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come usare RoActemra

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

Il trattamento sarà prescritto e iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della AR, dell'AIGs, dell'AIGp o della ACG.

Dose raccomandata

La dose per gli adulti affetti da AR e ACG è di 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) somministrata una volta a settimana.

Bambini e adolescenti con AIGs (di età uguale o superiore a 1 anno)

La dose abituale di RoActemra dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) una volta ogni 2 settimane.
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) una volta a settimana.

Bambini e adolescenti con AIGp (di età uguale o superiore a 2 anni)

La dose abituale di RoActemra dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) **una volta ogni 3 settimane.**
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 siringa preriempita) **una volta ogni 2 settimane.**

RoActemra è somministrato mediante iniezione sotto la pelle (*sottocutanea*). All'inizio, RoActemra potrà esserle somministrato dal medico o dall'infermiere. Tuttavia, il medico potrebbe decidere che lei è in grado di iniettarsi RoActemra da solo. In questo caso, lei verrà istruito su come autoiniettarsi RoActemra. I genitori e coloro che si prendono cura dei pazienti verranno istruiti su come iniettare RoActemra nei pazienti che non sono in grado di autoiniettarsi il medicinale, quali i bambini.

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

Se usa più RoActemra di quanto deve

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

Se un adulto con AR o ACG oppure un bambino o un adolescente con AIGs salta o dimentica una dose

È molto importante usare RoActemra esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della sua prossima dose.

- Se ha dimenticato la dose settimanale e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si somministri la dose il successivo giorno programmato.
- Se ha dimenticato la dose a settimane alterne e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, si inietti la dose non appena se ne ricorda e si somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se ha dimenticato la dose e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose dimenticata, oppure non è sicuro di quando iniettare RoActemra, si rivolga al medico o al farmacista.

Se un bambino o un adolescente con AIGp salta o dimentica una dose

È molto importante usare RoActemra esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se è stata dimenticata una dose e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose dimenticata, inietti la dose non appena se ne ricorda e somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se è stata dimenticata una dose e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose dimenticata, oppure non è sicuro di quando iniettare RoActemra, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con RoActemra

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Possibili effetti indesiderati gravi comuni: riferisca immediatamente al medico.

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

Reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento;
- eruzione cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso.

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

Segni di infezioni gravi:

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

Segni e sintomi di tossicità epatica

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- stanchezza
- dolore addominale
- ittero (ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi)

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

Effetti indesiderati molto comuni:

Possono interessare 1 paziente su 10 o più

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

Effetti indesiderati comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10

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

Effetti indesiderati non comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 100

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

Effetti indesiderati rari:

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può comportare formazione di vesciche gravi e desquamazione della pelle)
- reazioni allergiche fatali (anafilassi [fatale])
- infiammazione del fegato (epatite), ittero.

Effetti indesiderati molto rari:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10.000

- basso numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine negli esami del sangue
- insufficienza epatica.

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp sono generalmente simili a quelli registrati negli adulti. Alcuni effetti indesiderati vengono riscontrati più spesso nei bambini e negli adolescenti: infiammazione del naso e della gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e basse conte dei globuli bianchi.

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare RoActemra

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

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

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

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

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

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

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RoActemra

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

Descrizione dell'aspetto di RoActemra e contenuto della confezione

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

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

Ogni confezione contiene 4 siringhe preriempite con confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) siringhe preriempite. È probabile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

РошБългарияЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

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

Malta(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharmahf
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 farmacevtskadružbad.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

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

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

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

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

Informazioni importanti:

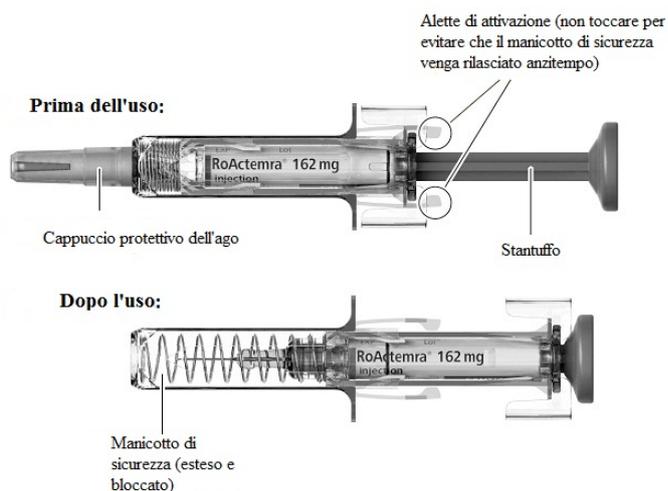
- Non utilizzare la siringa se appare danneggiata.
- Non utilizzare se la soluzione si presenta torbida, non limpida, scolorita o se contiene particelle.
- Non cercare mai di smontare la siringa.
- Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago finché non si è pronti ad iniettarsi il medicinale.
- Non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

Conservazione

Tenere RoACTEMRA in siringa e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini. Conservare sempre la siringa in frigorifero a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Una volta tolta dal frigorifero, la siringa preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Proteggere la siringa dal congelamento e dalla luce. Tenere le siringhe asciutte.

Parti della siringa preriempita



Occorrente per la somministrazione dell'iniezione:

In dotazione nella confezione:

- Siringa preriempita

Non in dotazione nella confezione:

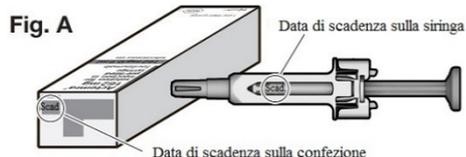
- Tampone imbevuto di alcool
- Batuffolo di cotone o garza sterile
- Contenitore resistente alla perforazione o contenitore per materiali taglienti per lo smaltimento sicuro del cappuccio protettivo dell'ago e della siringa usata.

Dove preparare l'occorrente:

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

Fase 1. Controllare visivamente la siringa preriempita.

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



Getti via la siringa preriempita e non la utilizzi se:

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

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

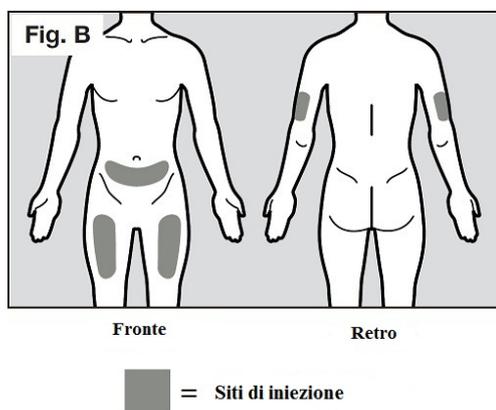
- Non rimuova il cappuccio protettivo dell'ago posto sulla siringa fino alla Fase 5. La rimozione anticipata del cappuccio dell'ago può causare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago.
- Posizioni la siringa su una superficie piatta e pulita, permettendo alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente (18°C – 28°C) attendendo circa 25-30 minuti affinché si riscaldi. Se non si permette alla siringa di raggiungere la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e premere lo stantuffo potrebbe risultare difficile.
- Non scaldi la siringa preriempita in nessun altro modo.

Fase 3. Lavarsi le mani.

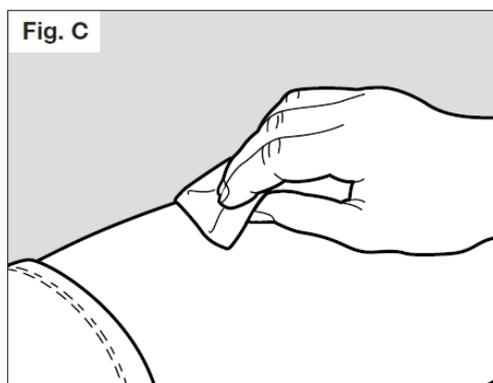
- Si lavi le mani con acqua e sapone.

Fase 4. Scelta e preparazione del sito di iniezione.

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



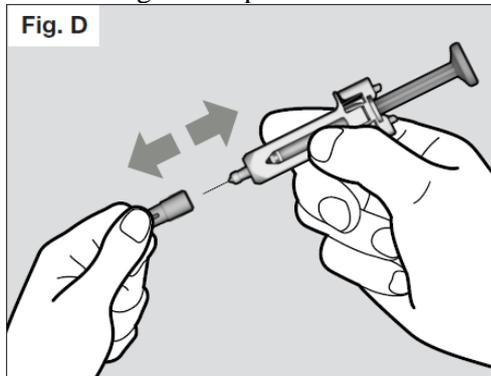
- Ogni volta che si autosomministra un'iniezione deve essere utilizzata una sede diversa ad almeno tre centimetri di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.
- Non somministri l'iniezione in zone che potrebbero essere irritate da una cintura o una fascia. Non esegua l'iniezione su nei,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



- Lasci che la pelle si asciughi per circa 10 secondi.
- Si assicuri di non toccare quest'area prima di eseguire l'iniezione. Non soffi, né sventoli l'area disinfettata.

Fase 5. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago.

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



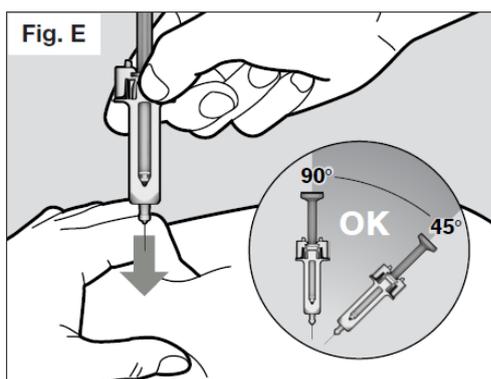
- Non tocchi l'ago ed eviti che questo entri in contatto con qualsiasi superficie.
- È possibile che noti una goccia di liquido alla fine dell'ago. Si tratta di una condizione normale.
- Getti il cappuccio protettivo dell'ago in un contenitore resistente alla perforazione o in un contenitore per materiali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

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

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

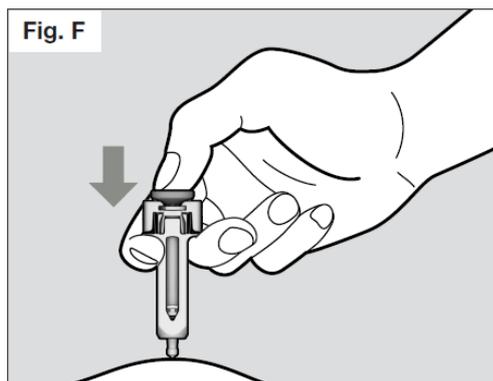
Fase 6. Eseguire l'iniezione.

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

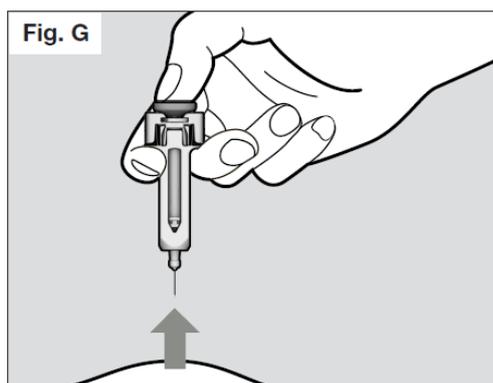


La scelta dell'angolo di inclinazione corretto è importante poiché assicura che il medicinale venga rilasciato sotto la pelle (nel tessuto adiposo); in caso contrario l'iniezione potrebbe risultare dolorosa e il medicinale non efficace.

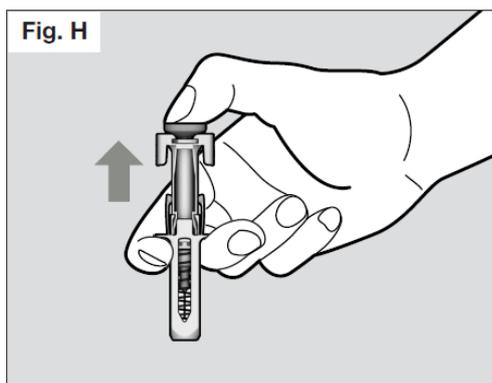
- Mantenga la siringa in posizione e rilasci la plica cutanea.
- Inietti lentamente l'intera quantità di medicinale, spingendo delicatamente lo stantuffo fino a fine corsa. (Vedere Fig. F) Lo stantuffo deve essere premuto fino in fondo affinché venga somministrata l'intera dose di medicinale e le alette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



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



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



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

Fase 7. Smaltimento della siringa.

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



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

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

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

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

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

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

Valutare attentamente i primi segni di infezione, quali:

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

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

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

RoActemra 162 mg soluzione iniettabile in penna preriempita (ACTPen®) tocilizumab

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

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è RoActemra e a cosa serve

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

- **adulti con artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave**, una malattia autoimmune, se le precedenti terapie non hanno funzionato abbastanza.
- **adulti con artrite reumatoide (AR) grave, attiva e in progressione**, precedentemente non trattati con metotressato.

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

RoActemra è solitamente usato in associazione con un altro medicinale per la AR chiamato metotressato. RoActemra può comunque essere usato da solo se il medico decide che il trattamento con metotressato è inappropriato.

- **adulti con una malattia delle arterie chiamata arterite a cellule giganti (ACG)**, provocata dall'infiammazione delle arterie più grosse del corpo, specialmente quelle che portano il sangue alla testa e al collo. I sintomi includono mal di testa, affaticamento e dolore alla mandibola/mascella. Gli effetti possono includere ictus e cecità.

RoActemra può ridurre il dolore e il rigonfiamento di arterie e vene nella testa, nel collo e nelle braccia.

La ACG è spesso trattata con medicinali chiamati steroidi, che generalmente sono efficaci, ma possono provocare effetti indesiderati se usati a dosi elevate per periodi protratti. Inoltre, la riduzione della dose di steroidi può provocare una riacutizzazione della ACG. Aggiungere RoActemra al trattamento significa poter utilizzare gli steroidi per un periodo più breve, tenendo comunque sotto controllo la ACG.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 12 anni, con artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni, nonché febbre ed eruzione cutanea.

RoActemra è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGs. Può essere somministrato in combinazione con metotressato o da solo.

- **bambini e adolescenti, di età uguale o superiore a 12 anni, con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (AIGp) attiva**, una malattia infiammatoria che causa dolore e tumefazione a carico di una o più articolazioni.

RoActemra è usato per determinare un miglioramento dei sintomi dell'AIGp. Può essere somministrato in combinazione con metotressato o da solo.

2. Cosa deve sapere prima di usare RoActemra

Non usi RoActemra

- se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura è allergico a tocilizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- se lei o un paziente pediatrico di cui si prende cura ha un'infezione grave attiva.

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

Avvertenze e precauzioni

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

- Se manifesta **reazioni allergiche**, quali oppressione al torace, respiro sibilante, forti capogiri o una sensazione di stordimento, tumefazione delle labbra, della lingua, prurito alla pelle o al viso, orticaria o eruzione cutanea durante l'iniezione o subito dopo, **informi immediatamente il medico**.
- Se dopo la somministrazione di RoActemra manifesta qualsiasi sintomo indicativo di una reazione allergica, non assuma la dose successiva finché non avrà informato il medico. E questi non le avrà detto di prenderla.
- Se ha un'**infezione** di qualsiasi tipo di breve o lunga durata, oppure se ha frequenti infezioni. **Informi immediatamente il medico** se si sente poco bene. RoActemra può ridurre la capacità del corpo di rispondere alle infezioni e potrebbe peggiorare un'infezione esistente o aumentare le possibilità di incorrere in una nuova infezione.

- Se ha avuto la **tubercolosi**, informi il medico. Il medico ricercherà segni e sintomi della tubercolosi prima di iniziare la terapia con RoActemra. Se i sintomi della tubercolosi (tosse persistente, perdita di peso, svogliatezza, febbre lieve) o qualsiasi altra infezione appaiono durante o dopo la terapia, informi immediatamente il medico.
- Se ha avuto **ulcere intestinali** o **diverticolite**, informi il medico. Tra i sintomi vi potrebbero essere dolore addominale e variazioni inspiegabili delle abitudini intestinali associate a febbre.
- Se ha una **malattia del fegato**, informi il medico. Prima di usare RoActemra il medico potrebbe voler fare un esame del sangue per esaminare la funzionalità del suo fegato.
- **Se un paziente è stato vaccinato di recente** o prevede di sottoporsi ad una vaccinazione, deve informare il medico. Tutti i pazienti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di iniziare il trattamento con RoActemra. Alcuni tipi di vaccini non devono essere somministrati durante la terapia con RoActemra.
- Se ha un **tumore**, informi il medico. Il medico dovrà decidere se potrà ancora ricevere RoActemra.
- Se ha **fattori di rischio cardiovascolari** quali aumento della pressione arteriosa o aumento dei livelli di colesterolo, informi il medico. Questi fattori devono essere monitorati mentre assume RoActemra.
- Se ha **problemi di funzionalità renale** di grado da moderato a grave, il medico la terrà sotto controllo.
- Se ha **mal di testa persistente**.

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

Bambini e adolescenti

L'uso di RoActemra in penna preriempita (ACTPen®) non è raccomandato in bambini di età inferiore a 12 anni. RoActemra non deve essere somministrato a bambini affetti da AIGs che pesano meno di 10 kg.

Se un bambino presenta una storia di **sindrome da attivazione macrofagica** (attivazione e proliferazione incontrollata di specifiche cellule del sangue), informi il medico. Il medico dovrà decidere se il paziente possa essere comunque trattato con RoActemra.

Altri medicinali e RoActemra

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

- metilprednisolone, desametasone utilizzati per ridurre l'infiammazione
- simvastatina o atorvastatina, usate per ridurre i livelli di colesterolo
- bloccanti dei canali del calcio (ad es. amlodipina), usati per trattare l'aumento della pressione sanguigna
- teofillina, usata per trattare l'asma
- warfarin o fenprocumone, anticoagulanti usati per rendere più fluido il sangue
- fenitoina, usata per trattare le convulsioni
- ciclosporina, usata per sopprimere il sistema immunitario durante il trapianto di organi
- benzodiazepine (ad es. temazepam), usate per trattare l'ansia.

A causa della mancanza di esperienza clinica, RoActemra non è indicato per l'uso con altri farmaci biologici per il trattamento della AR, della AIGs, della AIGp o della ACG.

Gravidanza, allattamento e fertilità

RoActemra non deve essere usato in gravidanza se non strettamente necessario. Informi il medico se è in stato di gravidanza, se potrebbe esserlo o se pianifica una gravidanza.

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento.

Interrompa l'allattamento se sta per esserle dato RoActemra e informi il medico. Prima di iniziare l'allattamento, devono passare almeno 3 mesi dall'ultima assunzione di RoActemra. Non è noto se RoActemra passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale può causare capogiri. Se avverte giramenti di testa, non guidi o usi macchinari.

3. Come usare RoActemra

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Il trattamento sarà prescritto e iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento della AR, della AIGs, della AIGp o della ACG.

Dose raccomandata

La dose per tutti gli adulti affetti da AR o ACG è di 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) somministrati una volta a settimana.

Adolescenti con AIGs (di età uguale o superiore a 12 anni)

La dose abituale di RoActemra dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta ogni 2 settimane.
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) una volta a settimana.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare bambini di età inferiore a 12 anni.

Adolescenti con AIGp (di età uguale o superiore a 12 anni)

La dose abituale di RoActemra dipende dal peso del paziente.

- Se il paziente pesa **meno di 30 kg**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) **una volta ogni 3 settimane**.
- Se il paziente pesa **30 kg o più**: la dose è pari a 162 mg (il contenuto di 1 penna preriempita) **una volta ogni 2 settimane**.

La penna preriempita non deve essere usata per trattare bambini di età inferiore a 12 anni.

RoActemra è somministrato mediante iniezione sotto la pelle (sottocutanea). All'inizio, RoActemra potrà esserle somministrato dal medico o dall'infermiere (ACTPen®). Tuttavia, il medico potrebbe decidere che lei è in grado di iniettarsi RoActemra da solo. In questo caso, lei verrà istruito su come autoiniettarsi RoActemra. I genitori e coloro che si prendono cura dei pazienti verranno istruiti su come iniettare RoActemra nei pazienti che non sono in grado di autoiniettarsi il medicinale.

Parli con il medico se ha eventuali domande sull'autosomministrazione di un'iniezione o sulla somministrazione di un'iniezione in un paziente adolescente di cui si prende cura. Alla fine di questo foglio illustrativo, troverà dettagliate "Istruzioni per la somministrazione".

Se usa più RoActemra di quanto deve

Dal momento che RoActemra le verrà somministrato mediante una penna preriempita, è improbabile che gliene venga dato troppo. Tuttavia, se ha delle preoccupazioni in merito, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Se un adulto con AR o ACG oppure un adolescente con AIGs salta o dimentica una dose

È molto importante che usi RoActemra esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della sua prossima dose.

- Se salta la sua iniezione settimanale entro 7 giorni, assuma la dose programmata successiva.
- Se salta la sua iniezione a settimane alterne entro 7 giorni, assuma la dose dimenticata non appena se ne ricorda e quelle successive come programmato.
- Se salta la sua iniezione settimanale o la sua iniezione a settimane alterne per oltre i 7 giorni o non è sicuro su quando iniettare RoActemra, chiami il medico o il farmacista.

Se un adolescente con AIGp salta o dimentica una dose

È molto importante usare RoActemra esattamente come prescritto dal medico. Tenga traccia della prossima dose.

- Se è stata saltata una dose e sono trascorsi meno di 7 giorni dalla dose saltata, inietti una dose non appena se ne ricorda e somministri quella successiva regolarmente nel giorno e all'ora previsti.
- Se è stata saltata una dose e sono trascorsi più di 7 giorni dalla dose saltata, oppure non è sicuro su quando iniettare RoActemra, si rivolga al medico o al farmacista.

Se interrompe il trattamento con RoActemra

Non deve sospendere il trattamento con RoActemra senza averne prima parlato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, RoActemra può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati possono verificarsi fino a 3 mesi o più dopo l'ultima assunzione di RoActemra.

Possibili effetti indesiderati gravi: riferisca immediatamente al medico.

Questi sono comuni: possono interessare fino a 1 paziente su 10

Reazioni allergiche durante o dopo l'iniezione:

- difficoltà a respirare, oppressione al torace o stordimento;
 - eruzione cutanea, prurito, orticaria, tumefazione delle labbra, della lingua o del viso.
- Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi **immediatamente** il medico.

Segni di infezioni gravi:

- febbre e brividi
- vesciche nella bocca o sulla pelle
- mal di stomaco

Segni e sintomi di tossicità epatica

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- stanchezza

- dolore addominale
- ittero (ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi)

Se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi, informi il medico **il prima possibile**.

Effetti indesiderati molto comuni:

Possono interessare 1 paziente su 10 o più

- infezioni delle vie aeree superiori con sintomi tipici quali tosse, naso chiuso, naso che cola, mal di gola e mal di testa
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo)
- reazioni correlate al sito di iniezione.

Effetti indesiderati comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10

- infezione polmonare (polmonite)
- fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster)
- febbre delle labbra (herpes simplex orale), formazione di vesciche
- infezioni della pelle (cellulite) talvolta associate a febbre e brividi
- eruzione cutanea e prurito, orticaria
- reazioni allergiche (ipersensibilità)
- infezione agli occhi (congiuntivite)
- mal di testa, capogiri, pressione sanguigna elevata
- ulcerazione della bocca, mal di stomaco
- ritenzione idrica (edema) nella parte inferiore delle gambe, aumento del peso
- tosse, respiro corto
- basso numero dei globuli bianchi come evidenziato dagli esami del sangue (neutropenia, leucopenia)
- anomalie nei test di funzionalità del fegato (aumento delle transaminasi)
- aumento della bilirubina come evidenziato dagli esami del sangue
- bassi livelli di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue).

Effetti indesiderati non comuni:

Possono interessare fino a 1 paziente su 100

- diverticolite (febbre, nausea, diarrea, stipsi, mal di stomaco)
- aree arrossate e gonfie nella bocca
- elevati livelli di grassi nel sangue (trigliceridi)
- ulcera gastrica
- calcoli renali
- ipotiroidismo.

Effetti indesiderati rari:

Questi possono colpire fino a 1 utilizzatore su 1000

- sindrome di Stevens-Johnson (eruzione cutanea, che può comportare formazione di vesciche gravi e desquamazione della pelle)
- reazioni allergiche fatali (anafilassi [fatale])
- infiammazione del fegato (epatite), ittero.

Effetti indesiderati molto rari:

Possono interessare fino a 1 paziente su 10.000

- basso numero dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine negli esami del sangue
- insufficienza epatica.

Effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp

Gli effetti indesiderati osservati nei bambini e negli adolescenti con AIGs o AIGp sono generalmente simili a quelli registrati negli adulti. Alcuni effetti indesiderati vengono riscontrati più spesso nei

bambini e negli adolescenti: infiammazione del naso e della gola, mal di testa, sensazione di malessere (nausea) e conte più basse dei globuli bianchi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare RoActemra

Tenga questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sull'etichetta della penna preriempita (Scad). La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Non congelare. Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

Il medicinale non deve essere usato se la soluzione è torbida o contiene particelle, se non è trasparente o presenta un colore diverso dal giallastro, o se qualsiasi parte della siringa preriempita appare danneggiata.

La penna non deve essere agitata. Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere avviata entro 3 minuti per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la penna preriempita non viene utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, è necessario smaltirla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova penna preriempita.

Se dopo aver premuto il pulsante di attivazione l'indicatore viola non si muove, è necessario gettare la penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione. **Non** cercare di riutilizzare la penna preriempita. Non ripetere l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contattare l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene RoActemra

- Il principio attivo è tocilizumab.
Ciascuna penna preriempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 mL.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina monoclorigrato monoidrato, L-arginina/L-arginina cloridrato, L-metionina, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di RoActemra e contenuto della confezione

RoActemra è una soluzione iniettabile. La soluzione è da trasparente a leggermente giallastra.

RoActemra è fornito in penna preriempita da 0,9 mL contenente 162 mg di tocilizumab soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 4 penne preriempite **con confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Istruzioni necessarie per l'uso sicuro di RoActemra in penna preriempita (ACTPen)

Legga e segua le istruzioni per l'uso allegate alla sua penna preriempita con RoActemra prima di iniziare a usarla e ogni volta che ottiene un rinnovo della prescrizione. Prima di usare la penna preriempita di RoActemra per la prima volta, un operatore sanitario le mostrerà come farlo in modo corretto.

Importante: tenere le penne preriempite non utilizzate nell'astuccio originale e in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. **Non** congelare.

Una volta tolta dal frigorifero, la penna preriempita può essere conservata per un massimo di 2 settimane a temperatura pari o inferiore a 30°C.

Tenere sempre le penne preriempite nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce e dall'umidità.

- **Non togliere il cappuccio della penna preriempita fino a quando si è pronti per praticare l'iniezione di RoActemra.**
- **Non cercare mai di smontare la penna preriempita.**
- **Non riutilizzare mai la stessa penna preriempita.**
- **Non somministrare l'iniezione attraverso degli indumenti.**
- **Non lasciare la penna preriempita incustodita.**
- **Tenere fuori dalla portata dei bambini.**

Parti della penna preriempita di RoActemra (**vedere Figura A**).

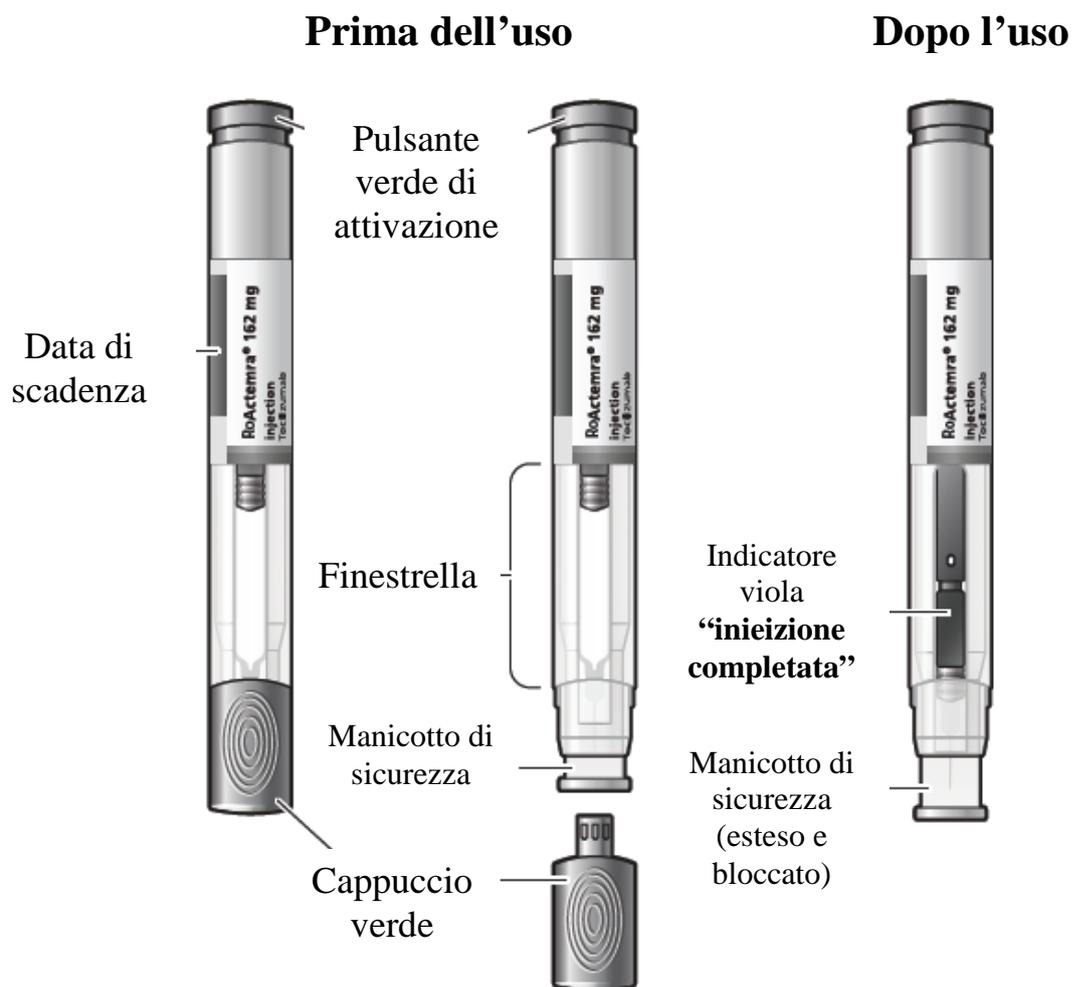


Figura A

Occorrente per somministrare l'iniezione con la penna preriempita di RoActemra (vedere Figura B):

- 1 penna preriempita di RoActemra.
- 1 tampone imbevuto d'alcol
- 1 batuffolo di cotone o garza sterile
- 1 contenitore resistente alla perforazione o contenitore per materiali taglienti per lo smaltimento sicuro del cappuccio della penna preriempita e della penna preriempita usata (vedere **Fase 4 "Smaltimento della penna preriempita"**)

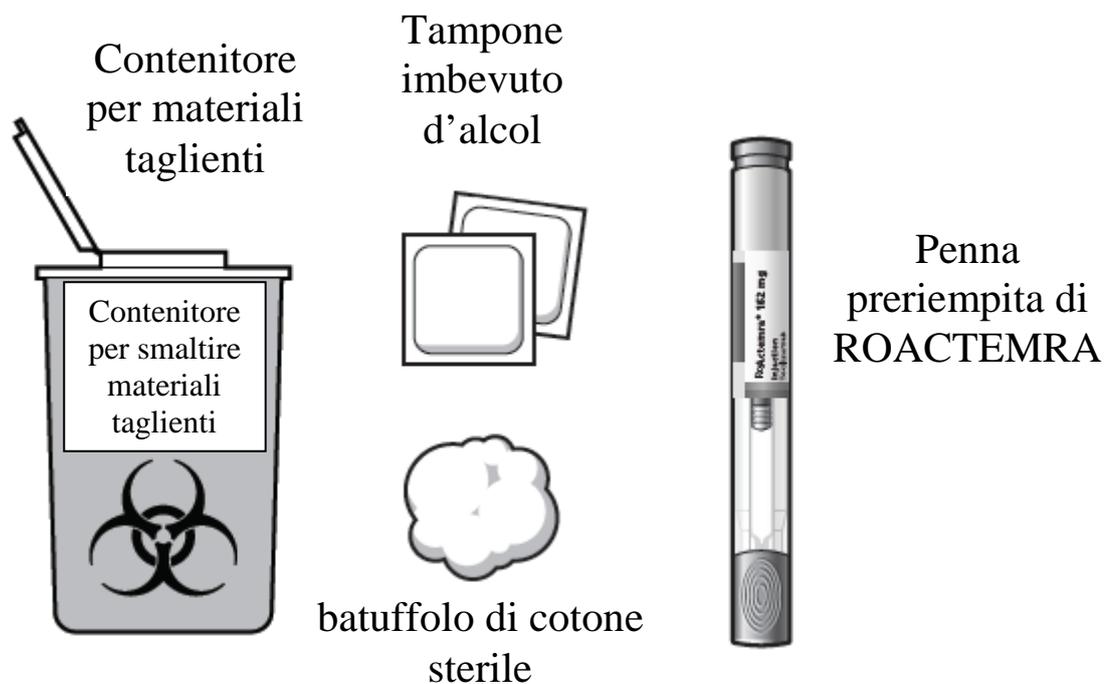


Figura B

Fase 1. Preparazione dell'iniezione di RoActemra

Individui un posto confortevole con una superficie di lavoro pulita e piatta.

- Tolga la confezione contenente la penna preriempita dal frigorifero.
- Se apre la confezione per la prima volta, la controlli per verificare che sia correttamente sigillata. **Non usi** la penna preriempita se le sembra che la confezione sia già stata aperta.
- Verifichi che la confezione della penna preriempita non sia danneggiata. **Non usi** la penna preriempita con RoActemra se la confezione appare danneggiata.
- **Controlli la data di scadenza riportata sulla confezione della penna preriempita. Non usi** la penna preriempita se la data di scadenza è già passata perché potrebbe non essere sicuro.
- Apra la confezione ed estraiga una penna preriempita monodose di RoActemra dalla confezione.
- Rimetta in frigorifero eventuali penne preriempite presenti nella confezione.
- **Controlli la data di scadenza riportata sulla confezione della penna preriempita di RoActemra (vedere Figura A). Non usi** la penna preriempita se la data di scadenza è già passata perché potrebbe non essere sicuro. Se la data di scadenza è passata, getti la penna preriempita in un contenitore per materiali taglienti e ne prenda una nuova.
- **Controlli la penna preriempita per verificare che non sia danneggiata.** Non usi la penna preriempita se appare danneggiata o se l'ha fatta cadere accidentalmente.
- Posizioni la penna preriempita su una superficie piatta e pulita, e le lasci raggiungere la temperatura ambiente attendendo 45 minuti affinché si riscaldi. Se non si permette alla penna preriempita di raggiungere la temperatura ambiente, l'iniezione potrebbe rivelarsi fastidiosa e potrebbe richiedere più tempo del dovuto.
 - **Non** scaldi la penna preriempita in nessun altro modo, per esempio mettendola nel microonde o in acqua calda.
 - **Non** lasci che la penna preriempita si scaldi alla luce solare diretta.

Non rimuova il cappuccio verde mentre la penna preriempita di RoActemra raggiunge la temperatura ambiente.

- Tenga la penna preriempita di RoActemra con il cappuccio verde indirizzato verso il basso (**vedere Figura C**).

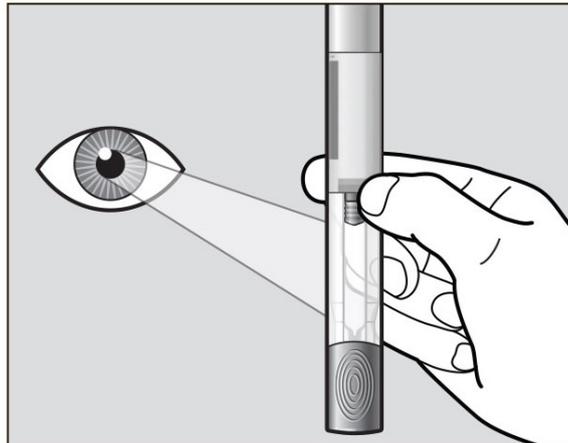


Figura C

- Osservi attraverso la finestrella trasparente. Controlli il liquido contenuto nella penna preriempita di RoActemra (**vedere Figura C**). Deve essere trasparente e da incolore a giallo chiaro. **Non** esegua l'iniezione di RoActemra se il liquido è torbido, di colore alterato o se contiene grumi o particelle poiché potrebbe non essere sicuro utilizzarlo. Getti la penna preriempita in un contenitore per materiali taglienti e ne prenda una nuova.
- Si lavi bene le mani con acqua e sapone.

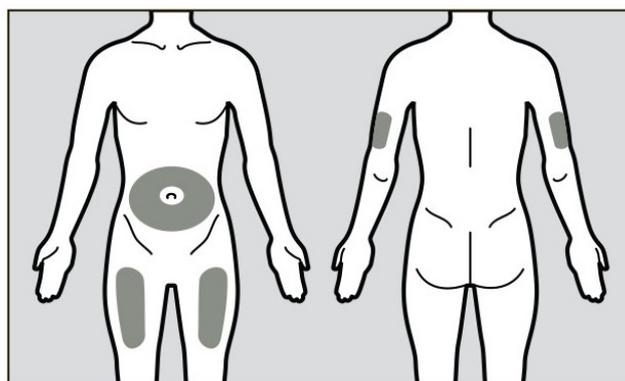
Fase 2. Scelta e preparazione del sito di iniezione

Scelga un sito per l'iniezione

- I siti di iniezione raccomandati sono la parte anteriore delle cosce o dell'addome, ad eccezione dell'area di cinque centimetri attorno all'ombelico (**Vedere Figura D**).
- Se l'iniezione è eseguita dalla persona che le presta assistenza, può essere utilizzata anche la zona esterna della parte superiore delle braccia. Non cerchi di usare da solo la zona esterna della parte superiore delle braccia (**Vedere Figura D**).

Alterni i siti di iniezione

- Ogni volta che si autosomministra un'iniezione deve utilizzare un sito di iniezione diverso, situato ad almeno 2,5 centimetri di distanza dall'area utilizzata per l'iniezione precedente.
- Non esegua l'iniezione su nei, cicatrici, lividi o nelle aree in cui la pelle si presenta dolente, arrossata, indurita o non integra.



Fronte

Retro

■ = **Siti di iniezione**

Figura D

Preparazione del sito di iniezione

- Disinfetti l'area scelta come sito di iniezione utilizzando il tampone imbevuto di alcool in movimenti circolari e lo lasci asciugare per ridurre il rischio di infezione. Si assicuri di **non** toccare quest'area prima di eseguire l'iniezione.
- **Non** soffi, né sventoli l'area disinfettata.

Fase 3. Iniezione di RoActemra

- Tenga saldamente con una mano la penna preriempita di RoActemra. Ruoti e rimuova il cappuccio verde con l'altra mano (**Vedere Figura E**). Il cappuccio verde contiene un tubicino metallico largo.
- Se non riesce a rimuovere il cappuccio verde, chiedi aiuto alla persona che le presta assistenza o si rivolga all'operatore sanitario.

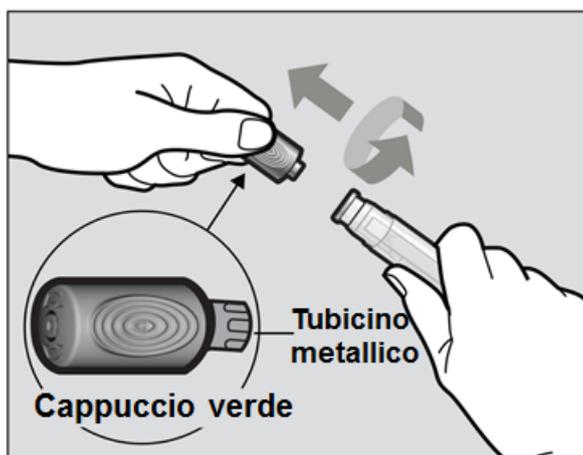


Figura E

Importante: non tocchi il manicotto di sicurezza per l'ago collocato sulla punta della penna preriempita sotto la finestrella (vedere Figura A) per evitare punture d'ago accidentali.

- Getti il cappuccio verde in un contenitore per materiali taglienti.

- Una volta rimosso il cappuccio verde, la penna preriempita è pronta per l'uso. Nel caso in cui non venga utilizzata entro 3 minuti dalla rimozione del cappuccio, la penna preriempita deve essere smaltita in un contenitore per materiali taglienti e deve essere impiegata una nuova penna preriempita.
- Non reinserta il cappuccio verde dopo averlo rimosso.
- Tenga comodamente la penna preriempita in una mano dalla parte alta, in modo da poter vedere la finestrella della penna preriempita (**Vedere Figura F**).

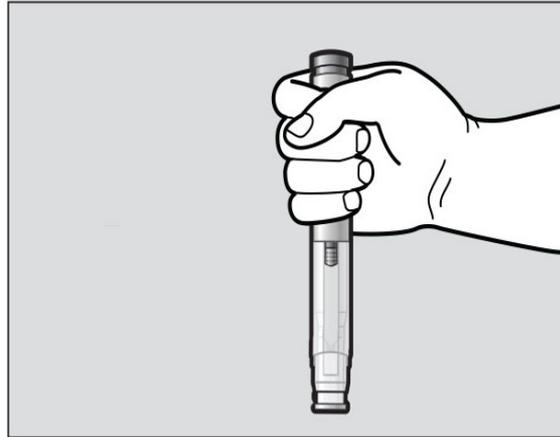


Figura F

- Usi l'altra mano per pizzicare la zona di cute disinfettata, per predisporre un sito di iniezione stabile (**Vedere Figura G**). Per essere attivata in modo corretto, la penna preriempita necessita di un sito d'iniezione stabile.
- Pizzicare la cute è importante per essere sicuri di riuscire a inserire correttamente l'ago sotto la pelle (nel tessuto adiposo), ma non più in profondità (nel muscolo). L'iniezione nel muscolo potrebbe risultare fastidiosa.

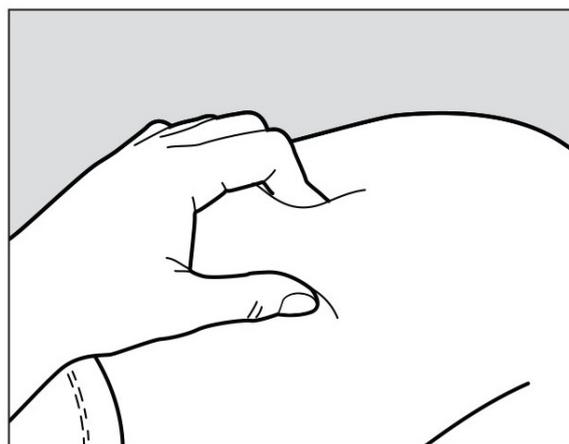


Figura G

- **Non** preme ancora il pulsante verde di attivazione.
- Inserisca il manicotto di sicurezza per l'ago della penna preriempita nella plica cutanea con un angolo di inclinazione di 90° (**Vedere Figura H**).
- La scelta dell'angolo di inclinazione corretto è importante poiché assicura che il medicinale venga rilasciato sotto la pelle (nel tessuto adiposo); in caso contrario l'iniezione potrebbe risultare dolorosa e il medicinale non efficace.

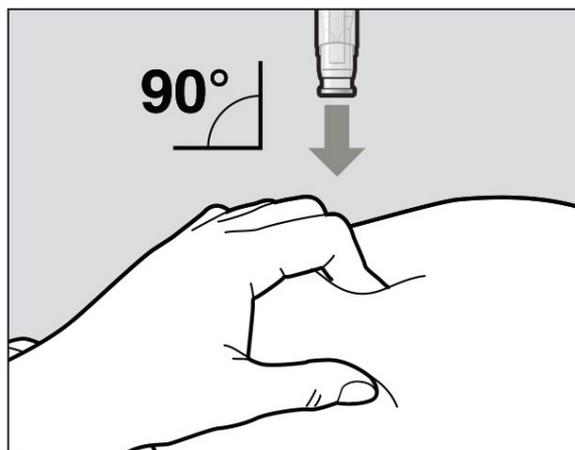


Figura H

- Per utilizzare la penna preriempita, si deve innanzitutto sbloccare il pulsante verde di attivazione.
- Per sbloccarlo, premere con decisione la penna preriempita contro la plica cutanea finché il manicotto per l'ago rientra completamente (**Vedere Figura I**).

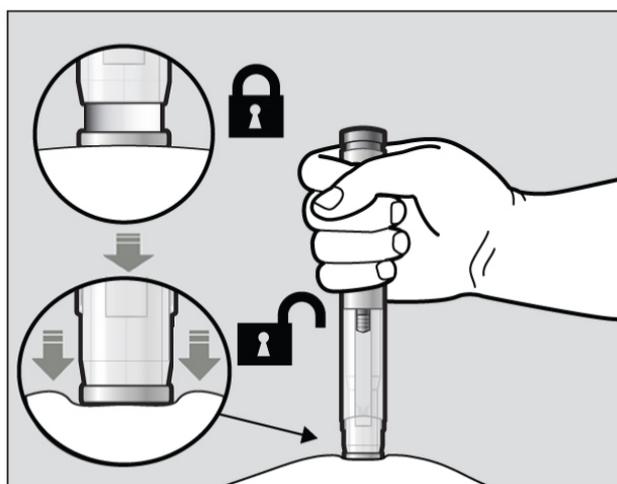


Figura I

- Continui a tenere premuto il manicotto per l'ago.
- Se non mantiene il manicotto per l'ago premuto completamente contro la cute, il pulsante verde di attivazione non funzionerà.
- Continui a tenere pizzicata la cute finché la penna preriempita rimane in posizione.
- Prema il pulsante verde di attivazione per iniziare l'iniezione. Un "clic" la avviserà che l'iniezione è iniziata. Continui a tenere premuto il pulsante e continui a tenere la penna preriempita premuta saldamente contro la cute (**Vedere Figura J**). Se non riesce ad avviare l'iniezione, si rivolga alla persona che le presta assistenza o consulti l'operatore sanitario.

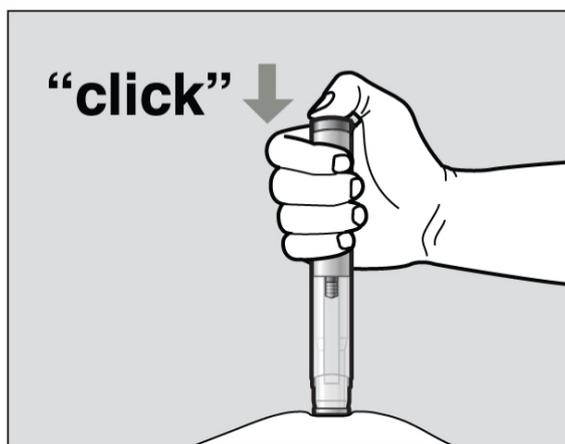


Figura J

- L'indicatore viola si muoverà lungo la finestrella durante l'iniezione (**Vedere Figura K**).
- Segua l'indicatore viola finché si arresta per accertarsi di iniettare la dose completa del medicinale.

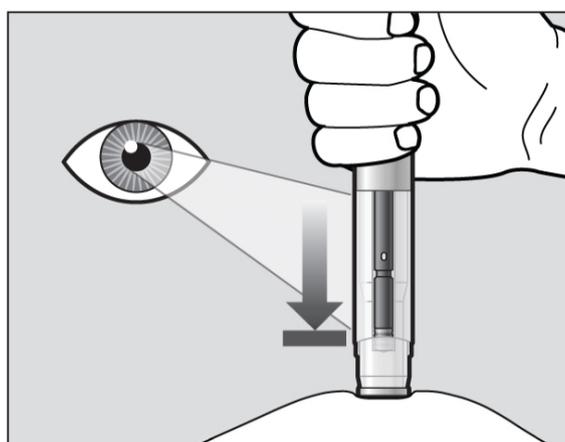


Figura K

- L'iniezione potrebbe richiedere **fino a 10 secondi**.
- Potrebbe sentire un secondo "clic" durante l'iniezione; continui comunque a tenere la penna preimpostata premuta saldamente contro la cute finché l'indicatore viola si arresta.
- Quando l'indicatore viola si arresta, rilasci il pulsante verde. Sollevi la penna preimpostata dal sito di iniezione con un angolo di inclinazione di 90° per estrarre l'ago dalla cute. Il manicotto di sicurezza uscirà e coprirà l'ago (**Vedere Figura L**).

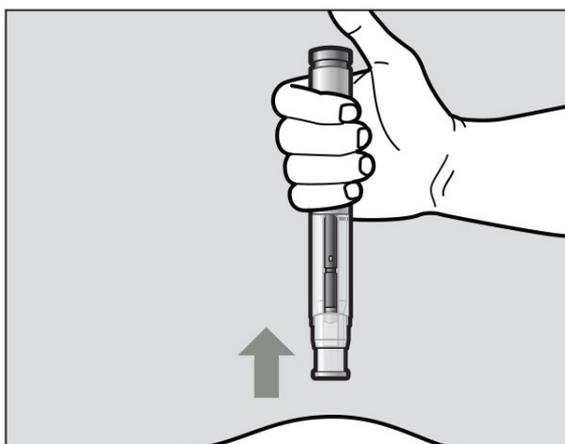


Figura L

- Controlli la finestrella per verificare che l'indicatore viola la copra completamente (**Vedere Figura L**).
- Se la finestrella non è completamente ricoperta dall'indicatore viola:
 - È possibile che il manicotto di sicurezza non si sia bloccato. **Non tocchi** il manicotto di sicurezza della penna preriempita perché potrebbe pungersi con l'ago. Se l'ago non è coperto, riponga con attenzione la penna preriempita nel contenitore per materiali taglienti per evitare di ferirsi con l'ago.
 - Potrebbe non aver ricevuto la dose completa di RoActemra. **Non cerchi** di riutilizzare la penna preriempita. Non ripeta l'iniezione con un'altra penna preriempita. Contatti l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

Dopo l'iniezione

- Se nota la presenza di qualche goccia di sangue nel sito di iniezione, può premere un batuffolo di cotone o una garza sterile sul sito di iniezione.
- **Non strofini** il sito di iniezione.
- Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto.

Fase 4. Smaltimento della penna preriempita

- La penna preriempita di RoActemra non deve essere riutilizzata.
- Riponga la penna preriempita nel contenitore per materiali taglienti (vedere "**Indicazioni per lo smaltimento delle penne preriempite**")
- **Non cerchi** di rimettere il cappuccio sulla penna preriempita.
- **Se l'iniezione le viene somministrata da un'altra persona, questa persona deve fare attenzione durante la rimozione della penna preriempita e il suo smaltimento al fine di evitare una lesione da puntura accidentale e la trasmissione di un'infezione.**

Indicazioni per lo smaltimento delle penne preriempite

- Metta la penna preriempita di RoActemra e il cappuccio verde in un contenitore per materiali taglienti subito dopo l'uso (**Vedere Figura M**).
- **Non getti (smaltisca) la penna preriempita e il cappuccio verde nei rifiuti domestici e non li ricicli.**



Figura M

- Smaltisca il contenitore pieno attenendosi alle istruzioni ricevute dall'operatore sanitario o dal farmacista.
- Tenga sempre il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Tenere la penna preriempita di RoActemra e il contenitore resistente alla perforazione fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Registrazione dell'iniezione

- Una volta eseguita l'iniezione, annoti la data, l'ora e la parte del corpo specifica in cui ha praticato l'iniezione. Potrebbe essere utile anche annotare eventuali domande o dubbi sull'iniezione da portare all'attenzione dell'operatore sanitario.

Se ha domande o dubbi sulla penna preriempita di RoActemra, ne parli con l'operatore sanitario esperto di RoActemra.