

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra, 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje tocilizumabum* 20 mg

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum* 80 mg ve 4 ml (20 mg/ml)

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum* 200 mg v 10 ml (20 mg/ml)

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum* 400 mg ve 20 ml (20 mg/ml)

* rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti lidskému receptoru interleukinu 6 (IL-6) produkovaná ovariálními buňkami čínského křečička za pomoci rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička o objemu 80 mg obsahuje 0,10 mmol (2,21 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 200 mg obsahuje 0,20 mmol (4,43 mg) sodíku.

Jedna injekční lahvička o objemu 400 mg obsahuje 0,39 mmol (8,85 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalescentní bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RoActemra v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován:

- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů dříve neléčených methotrexátem.
- k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří na předchozí terapii jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně, nebo ji netolerovali.

U těchto pacientů se RoActemra může podávat v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra snižuje rychlost progresu kloubního poškození měřeného pomocí RTG vyšetření a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek RoActemra je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými kortikoidy. Přípravek RoActemra lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek RoActemra v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu MTX. Přípravek

RoActemra lze podávat jako monoterapii při intoleranci MTX nebo pokud není pokračování v léčbě MTX vhodné.

Přípravek RoActemra je indikován k léčbě těžkého nebo život ohrožujícího syndromu z uvolnění cytokinů (CRS) vyvolaného léčbou CAR T lymfocyty (T lymfocyty upravené pomocí chimérického antigenního receptoru) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA nebo CRS.

Všichni pacienti léčení přípravkem RoActemra mají obdržet Kartou pacienta léčeného přípravkem RoActemra.

Dávkování Pacienti s RA

Doporučená dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti, podaná jednou za čtyři týdny.

U pacientů, jejichž tělesná hmotnost je vyšší než 100 kg, se dávky přesahující 800 mg/infuzi nedoporučují (viz bod 5.2).

Dávky vyšší než 1,2 g nebyly v klinických studiích hodnoceny (viz bod 5.1).

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchytky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3-násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte dávku přípravku RoActemra na 4 mg/kg nebo přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) Léčbu znovu začněte dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
> 3- až 5násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí >1- až 3násobek ULN Při přetrvávajících vzestupech na > 3násobek ULN ukončete léčbu přípravkem RoActemra
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje.

Laboratorní hodnota (buňky x $10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x $10^3/\mu l$)	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu l$, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete dávkou 4 mg/kg a zvýšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné
< 50	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) (dospělí a pediatričtí pacienti)

Doporučená dávka pro léčbu CRS podávaná v 60minutové intravenózní infuzi je 8 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 12 mg/kg u pacientů s hmotností menší než 30 kg. Přípravek RoActemra lze podávat samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Pokud po první dávce nedojde k žádnému klinickému zlepšení známek a příznaků CRS, lze podat až 3 další dávky přípravku RoActemra. Interval mezi následnými dávkami má být alespoň 8 hodin. Dávky vyšší než 800 mg v jedné infuzi se u pacientů s CRS nedoporučují.

Pacienti se závažným nebo život ohrožujícím CRS mají často cytopenii nebo zvýšené hodnoty ALT nebo AST v důsledku základního maligního onemocnění před lymfodepleční chemoterapií nebo CRS.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatričtí pacienti:

Pacienti se sJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 2 let je 8 mg/kg jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 12 mg/kg jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Dávku je třeba vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta při každém podání. Dávku je třeba změnit pouze na základě odpovídající změny tělesné hmotnosti pacienta v průběhu času.

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného přípravku RoActemra u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

U pacientů se sJIA se doporučuje přerušení dávkování tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek uvedených v tabulkách níže. Pokud je to vhodné, je třeba dávky současně podávaného MTX a/nebo dalších přípravků upravit nebo dávkování ukončit a dávkování tocilizumabu přerušit, dokud nedojde ke zhodnocení klinického stavu. Vzhledem k tomu, že existují další související stavy, které mohou ovlivnit laboratorní hodnoty u pacientů se sJIA, mělo by být rozhodnutí, zda přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta.

- Odchytky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušete podávání přípravku RoActemra, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST
> 3- až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Přerušete podávání přípravku RoActemra, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí >1- až 3násobek ULN
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud se ANC zvýší na > 1 x 10 ⁹ /l, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete
< 50	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

Snížení dávky tocilizumabu kvůli laboratorním odchylkám nebylo u pacientů se sJIA hodnoceno.

Dostupné údaje naznačují, že ke klinickému zlepšení dochází během 6 týdnů od zahájení léčby přípravkem RoActemra. U pacientů, u kterých nedojde v tomto období ke zlepšení, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Pacienti s pJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 2 let je 8 mg/kg jednou za 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 10 mg/kg jednou za 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Dávku je třeba vypočítat na základě tělesné hmotnosti pacienta při každém podání. Dávku je třeba změnit pouze na základě odpovídající změny tělesné hmotnosti pacienta v průběhu času.

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného přípravku RoActemra u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

U pacientů s pJIA se doporučuje přerušit podávání tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek uvedených v tabulkách níže. Pokud je to vhodné, je třeba dávky současně podávaného MTX a/nebo dalších přípravků upravit nebo jejich podávání ukončit a léčbu tocilizumabem přerušit, dokud nedojde k vyhodnocení klinického stavu. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho dalších přidružených onemocnění, která mohou ovlivnit laboratorní hodnoty u pacientů s pJIA, mělo by být rozhodnutí, zda přerušit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorních odchylek, založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta.

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST
> 3- až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí >1- až 3násobek ULN
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5 až 1	Přerušte podávání přípravku RoActemra Pokud se ANC zvýší na > 1 x 10 ⁹ /l, léčbu přípravkem RoActemra znovu zahajte
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete
< 50	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu přípravkem RoActemra z důvodu laboratorních odchylek, by mělo být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta

Snížení dávky tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek nebylo u pacientů s pJIA studováno.

Dostupné údaje naznačují, že ke klinickému zlepšení dochází během 12 týdnů od zahájení léčby přípravkem RoActemra. U pacientů, u kterých nedojde v tomto období ke zlepšení, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku > 65 let není požadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku RoActemra studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů by měly být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání přípravku RoActemra studováno, proto nemůže být doporučena žádná úprava dávkování.

Způsob podání

Po naředění má být přípravek RoActemra u pacientů s RA, sJIA, pJIA a CRS podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze.

Pacienti s RA, sJIA, pJIA a CRS s tělesnou hmotností ≥ 30 kg

RoActemra má být naředěna na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %) za dodržení aseptických podmínek.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Pacienti se sJIA, pJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Přípravek RoActemra je třeba naředit na konečný objem 50 ml pomocí sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za dodržení aseptických podmínek.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku RoActemra byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba přípravkem RoActemra nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání přípravku RoActemra má být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití přípravku RoActemra u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), které mohou pacienty predisponovat k infekcím.

U pacientů podstupujících biologickou léčbu středně těžké až těžké RA, sJIA nebo pJIA je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilů a na známky a příznaky infekce. Pacienti (včetně mladších dětí se sJIA nebo pJIA, které možná nejsou zcela schopny popsat příznaky svého onemocnění) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni, aby kontaktovali neprodleně svého lékaře, jakmile se objeví jakékoli známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být pacienti s RA, sJIA a pJIA před zahájením léčby přípravkem RoActemra vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TB) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TB) mají být před zahájením léčby přípravkem RoActemra léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu a interferon gama TB krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem RoActemra.

Reaktivace viru

Reaktivace viru (např. viru hepatitidy B) byla zaznamenána u biologické léčby RA. Z klinických studií s tocilizumabem byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

Komplikace divertikulitidy

Případy divertikulární perforace jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě přípravkem RoActemra u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Přípravek RoActemra má být používán s opatrností u pacientů s dřívější anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Reakce přecitlivělosti

V souvislosti s infuzí přípravku RoActemra byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se objevily reakce

přecitlivělosti v průběhu předchozích infuzí, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pro případ anafylaktické reakce během léčby přípravkem RoActemra má být okamžitě dostupná adekvátní léčba. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti/závažná reakce související s infuzí, musí se podávání přípravku RoActemra okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození

Léčba přípravkem RoActemra, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních transamináz, proto pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením má být věnována pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz (viz bod 4.8). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů, včetně testů na bilirubin.

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo pozorováno závažné polékové poškození jater zahrnující akutní jaterní selhání, hepatitidu a ikterus (viz bod 4.8). Závažné poškození jater se vyskytlo od 2 týdnů do více než 5 let od zahájení léčby přípravkem RoActemra. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater. Zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

U pacientů s RA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání přípravku RoActemra, na základě hladin transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST $> 3-5 \times \text{ULN}$, která je potvrzena opakovanými testy, má být léčba přípravkem RoActemra přerušena.

Hematologické odchylky

Při léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX byl pozorován pokles neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoActemra zjištěna.

U pacientů s RA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat 4 až 8 týdnů po zahájení terapie a následně podle správné klinické praxe. Doporučené úpravy dávky na základě počtu ANC a neutrofilů viz bod 4.2.

U pacientů se sJIA a pJIA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat v době druhé infuze a poté podle zásad správné klinické praxe, viz bod 4.2.

Lipidové parametry

U pacientů léčených tocilizumabem bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří odpověděli na léčbu hypolipidemiky, nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu ani zvýšení celkového cholesterolu.

U pacientů se sJIA, pJIA a RA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoActemra. Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Jaký má přípravek RoActemra potenciál pro rozvoj centrální demyelinizace, není zatím známo.

Malignity

U pacientů s RA je riziko maligního onemocnění zvýšené. Riziko malignity mohou zvyšovat i imunomodulační léčivé přípravky.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání přípravku RoActemra aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA, kteří byli léčeni přípravkem RoActemra a methotrexátem, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zvláště pacienti se sJIA a pJIA, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby přípravkem RoActemra. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby přípravkem RoActemra má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a mají být standardně vyšetřováni pro jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie).

Kombinace s antagonisty TNF

Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku RoActemra s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů s RA, sJIA nebo pJIA. Přípravek RoActemra není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

Sodík

Tento přípravek obsahuje 1,17 mmol (nebo 26,55 mg) sodíku v maximální dávce 1 200 mg. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. Dávky pod 1 025 mg tohoto přípravku obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že jsou v podstatě bez sodíku.

Pediatriká populace

Pacienti se sJIA

U pacientů se sJIA se může rozvinout syndrom aktivace makrofágů (MAS, macrophage activation syndrome), což je závažná život ohrožující komplikace. V klinických studiích nebyl tocilizumab u pacientů hodnocen při epizodách aktivního MAS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podání jednorázové dávky tocilizumabu 10 mg/kg s MTX v dávce 10 – 25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance tocilizumabu.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například tocilizumab.

V *in vitro* studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukci exprese enzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Tocilizumab expresi těchto enzymů normalizuje.

Ve studii u pacientů s RA hladiny simvastatinu (CYP3A4) po jedné dávce tocilizumabu poklesly za týden o 57 %, k hodnotám podobným, nebo lehce vyšším, než je pozorováno u zdravých subjektů.

Při zahájení nebo ukončení terapie tocilizumabem mají být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason, (s možným abstinenčním syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů), atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenpropion, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu eliminace ($t_{1/2}$) mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embryo-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek RoActemra nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování tocilizumabu do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování, zda pokračovat /ukončit kojení, nebo zda pokračovat /ukončit terapii přípravkem RoActemra má být vzat v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem RoActemra pro ženu.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek RoActemra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závratě).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (vyskytující se u ≥ 5 % pacientů léčených monoterapií tocilizumabem nebo v kombinaci s DMARD) byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšené ALT.

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly závažné infekce, komplikovaná divertikulitida a hypersenzitivní reakce.

Pacienti s RA

Bezpečnostní profil tocilizumabu byl hodnocen ve 4 placebem kontrolovaných studiích (studie II, III, IV a V), 1 aktivní MTX kontrolované studii (studie I) a v jejich prodloužených fázích (extension periods) (viz bod 5.1).

Ve 4 studiích trvalo dvojitě zaslepené, kontrolované období léčby 6 měsíců (studie I, III, IV a V) a v jedné studii trvalo až 2 roky (studie II). V těchto dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostávalo 774 pacientů tocilizumab v dávce 4 mg/kg v kombinaci s MTX, 1870 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX /nebo jinými tradičními DMARD a 288 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Soubor dlouhodobé expozice zahrnuje všechny pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku tocilizumabu buď v období dvojitě zaslepené, kontrolované části nebo v otevřené prodloužené fázi těchto studií. Z celkem 4009 pacientů v tomto souboru dostávalo 3577 pacientů léčbu po dobu alespoň 6 měsíců, 3296 po dobu alespoň 1 roku, 2806 dostávalo léčbu po dobu alespoň 2 let a 1222 po dobu 3 let.

Nežádoucí účinky z klinických studií s přípravkem RoActemra a/nebo v době po uvedení přípravku na trh jsou na základě spontánních hlášení, kazuistik a případů z neintervenčních studií uvedeny v tabulce 1 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů s RA dostávajících tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX nebo dalšími tradičními DMARD ve dvojité zaslepené, kontrolované části studie nebo v době po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace úst, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závratě		
Vyšetření		Zvýšení jaterních transamináz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolémie*		Hypertriglyceridémie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, reakce přecitlivělosti		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolithiáza	
Endokrinní poruchy			Hypothyroidismus	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání

* Včetně zvýšených hodnot získaných v rámci běžného laboratorního sledování (viz text níže)

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování v době po uvedení na trh, nebyl ale pozorován v kontrolovaných klinických hodnoceních. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických hodnoceních.

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání tocilizumabu 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při používání přípravku RoActemra 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl počet závažných infekcí v souvislosti s přípravkem tocilizumab 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků expozice v porovnání s 3,9 příhodami na 100 pacientoroků expozice ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků expozice u tocilizumabu a 1,5 příhody na 100 pacientoroků expozice ve skupině MTX.

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí (bakteriální, virové a mykotické) 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, některé fatální, zahrnovaly aktivní tuberkulózu, která se může projevit jako intrapulmonární nebo extrapulmonární onemocnění, invazivní plicní infekce včetně kandidózy, aspergilózy, kokcidiodomykózy a infekci pneumocystis jirovecii, pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenány i případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich končily fatálně.

Gastrointestinální perforace

Při léčbě tocilizumabem byl v průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,26 příhod na 100 pacientoroků. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,28 příhod na 100 pacientoroků. Hlášení gastrointestinálních perforací při léčbě tocilizumabem byla primárně zaznamenávána jako komplikace divertikulitidy a zahrnovala generalizovanou purulentní peritonitidu, perforaci dolní části GIT, píštěle a abscesy.

Reakce na infuzi

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí (vybrané příhody se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD a u 5,1 % ve skupině pacientů s placebem spolu s tradičními DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během aplikace infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; příhody zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Počet anafylaktických reakcí (objevujících se u 8/4009 pacientů, 0,2 %) byl mnohem závažnější u dávky 4 mg/kg v porovnání s 8 mg/kg. Klinicky významná reakce přecitlivělosti spojená s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušování léčby byla zaznamenána u 56 pacientů ze 4009 (1,4 %) léčených tocilizumabem během kontrolovaných a otevřených klinických studií. Tyto reakce byly obvykle pozorovány během druhé až páté infuze tocilizumabu (viz bod 4.4). Po udělení registrace byla během léčby tocilizumabem hlášena fatální anafylaktická reakce (viz bod 4.4).

Imunogenita

Celkový počet 2876 pacientů byl testován na protilátky proti tocilizumabu v 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích. Ze 46 pacientů (1,6 %), u kterých se vyvinuly protilátky proti tocilizumabu, došlo u 6 k významné reakci z přecitlivělosti, která u 5 z nich vedla k trvalému ukončení léčby. U třiceti pacientů (1,1 %) se vyvinuly neutralizační protilátky.

Hematologické odchylky:

Neutrofilly

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 3,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s poklesem u < 0,1 % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s tradičními DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC < $1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ byl zaznamenán u 0,3 % pacientů dostávajících tocilizumab 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu neutrofilů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Trombocyty

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$ objevil u 1,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s méně než 1 % pacientů dostávajících placebo spolu s tradičními DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu trombocytů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních transamináz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST > 3 ULN pozorováno u 2,1 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg v porovnání s 4,9 % pacientů užívajících MTX a 6,5 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo s tradičními DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léků (např. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST > 5x ULN byla pozorována u 0,7 % pacientů dostávajících tocilizumab v monoterapii a u 1,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v kombinaci s tradičními DMARD, u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze zjištěná incidence nepřímého bilirubinu vyššího než ULN, v rámci rutinního laboratorního vyšetření, byla 6,2 % u pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg + DMARD. U celkem 5,8 % pacientů bylo zaznamenáno zvýšení nepřímého bilirubinu na > 1 až 2 x ULN a 0,4 % pacientů mělo zvýšení na > 2 x ULN.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací ALT/AST stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Lipidové parametry

Zvýšení hodnot lipidových parametrů, jako je například celkový cholesterol, triglyceridy, LDL cholesterol a/nebo HDL cholesterol, bylo v průběhu 6měsíčních kontrolovaných studií hlášené často. V rámci běžných laboratorních kontrol bylo zjištěno, že přibližně u 24 % pacientů, kteří v klinických studiích dostávali přípravek RoActemra, došlo k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, přičemž u 15 % pacientů došlo k trvalému zvýšení hodnot LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametry odpovíděly na léčbu hypolipidemiky.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací lipidových parametrů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Malignity

Klinická data nejsou dostatečná k určení potenciální incidence malignit následujících po expozici tocilizumabu. Dlouhodobá bezpečnostní zhodnocení zatím probíhají.

Kožní reakce

V postmarketingovém sledování byl vzácně hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu.

Pacienti se sJIA a pJIA

Bezpečnostní profil tocilizumabu v pediatrické populaci v indikaci pJIA a sJIA je shrnut v částech věnovaným pJIA a sJIA uvedených níže. Obecně nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8.

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA léčených tocilizumabem jsou uvedeny v tabulce 2 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů se sJIA nebo pJIA v klinické studii dostávajících tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Preferovaný termín (PT)	Frekvence		
		Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Velmi časté	Časté	Méně časté
	Infekce horních cest dýchacích	pJIA, sJIA		
	Nazofaryngitida	pJIA, sJIA		
Gastrointestinální poruchy				
	Nauzea		pJIA	
	Průjem		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	Reakce spojené s infuzí		pJIA ¹ , sJIA ²	
Poruchy nervového systému				
	Bolest hlavy	pJIA	sJIA	
Vyšetření				
	Zvýšení jaterních transamináz		pJIA	
	Snížení počtu neutrofilů	sJIA	pJIA	
	Snížení počtu trombocytů		sJIA	pJIA
	Zvýšení cholesterolu		sJIA	pJIA

1. Reakce spojené s infuzí u pacientů s pJIA zahrnovaly, bolest hlavy, nauzeu a hypotenzi, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

2. Reakce spojené s infuzí u pacientů se sJIA zahrnovaly, vyrážku, kopřivku, průjem, epigastrický diskomfort, artralgií a bolest hlavy, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

Pacienti s pJIA

Bezpečnostní profil intravenózně podávaného přípravku RoActemra u pacientů s pJIA byl hodnocen u 188 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Celková expozice byla 184,4 pacientoroků. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s pJIA je uvedena v tabulce 2. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s pJIA byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8. Ve srovnání s dospělou populací s RA byly příhody nazofaryngitidy, bolesti hlavy, nauzey a snížení počtu neutrofilů hlášeny častěji u populace s pJIA. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace s pJIA než u dospělé populace s RA.

Infekce

Výskyt infekcí u všech populací léčených tocilizumabem byl 163,7 na 100 pacientoroků. Nejčastější pozorované příhody byly nazofaryngitida a infekce horních cest dýchacích. Výskyt závažných infekcí byl číselně vyšší u pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg léčených tocilizumabem v dávce 10 mg/kg (12,2 na 100 pacientoroků) ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≥ 30 kg léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg (4,0 na 100 pacientoroků). Incidence infekcí vedoucích k přerušení léčby byla rovněž číselně vyšší u pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg léčených tocilizumabem v dávce 10 mg/kg (21,4 %) ve srovnání s pacienty s tělesnou hmotností ≥ 30 kg léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg (7,6 %).

Reakce na infuzi

U pacientů s pJIA jsou reakce související s infuzí definovány jako všechny příhody, které se objevily během podávání infuze nebo v průběhu 24 hodin po jejím podání. Ze všech populací léčených tocilizumabem mělo 11 pacientů (5,9 %) reakci na infuzi v průběhu infuze a 38 pacientů (20,2 %) v průběhu 24 hodin po podání infuze. Nejčastější příhody, které se objevily v průběhu infuze, byly bolest hlavy, nauzea a hypotenze a během 24 hodin po podání infuze pak závratě a hypotenze. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované během infuze i v průběhu 24 hodin po podání infuze podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8.

Nebyly hlášeny žádné klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s podáním tocilizumabu, které by vyžadovaly ukončení léčby.

Imunogenita

U jednoho pacienta ve skupině s tělesnou hmotností < 30 kg na dávce 10 mg/kg se vyvinuly pozitivní protilátky proti tocilizumabu bez rozvoje hypersenzitivní reakce a pacient následně odstoupil ze studie.

Neutrofilly

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem se snížení počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevilo u 3,7 % pacientů.

Trombocyty

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem bylo u 1 % pacientů zaznamenáno snížení počtu trombocytů na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$ bez souvisejících krvácivých příhod.

Elevace jaterních transamináz

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem se elevace ALT nebo AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ objevily u 3,7 % resp. < 1 % pacientů.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního sledování intravenózně podávaného přípravku RoActemra ve studii WA19977 došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ u 3,4 % pacientů a celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$ u 10,4 % pacientů.

Pacienti se sJIA

Bezpečnostní profil intravenózně podávaného přípravku RoActemra u pacientů se sJIA byl hodnocen u 112 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Ve 12týdenní dvojité zaslepené kontrolované fázi bylo 75 pacientů léčených tocilizumabem (8 mg/kg nebo 12 mg/kg na základě tělesné hmotnosti). Po 12 týdnech nebo v době přechodu na přípravek RoActemra z důvodu zhoršení onemocnění, byli pacienti léčeni v otevřené rozšířené fázi studie.

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů se sJIA je uvedena v tabulce 2. Ve srovnání s dospělou populací s RA došlo u pacientů se sJIA k vyšší frekvenci výskytu nazofaryngitidy, snížení počtu neutrofilů, zvýšení jaterních transamináz a průjmu. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace se sJIA než u dospělé populace s RA.

Infekce

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt všech infekcí ve skupině léčené intravenózně podávaným přípravkem RoActemra 344,7 na 100 pacientoroků a ve skupině léčené placebem 287,0 na 100 pacientoroků. V otevřené rozšířené fázi (část II) zůstal celkový výskyt infekcí podobný, a to 306,6 na 100 pacientoroků.

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt závažných infekcí ve skupině léčené intravenózně podávaným přípravkem RoActemra 11,5 na 100 pacientoroků. Během jednoho roku otevřené rozšířené fáze studie zůstal celkový výskyt závažných infekcí stabilní, a to 11,3 na 100 pacientoroků. Hlášené závažné infekce byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, navíc byla hlášena varicella a otitis media.

Reakce na infuzi

Reakce související s infuzí jsou definované jako všechny nežádoucí účinky, které se objeví v průběhu infuze nebo 24 hodin po jejím podání. Ve 12týdenní kontrolované fázi se nežádoucí účinky v průběhu infuze objevily u 4 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem. Jeden nežádoucí účinek (angioedém) byl považován za závažný a život ohrožující a u tohoto pacienta byla ukončena studijní léčba.

Ve 12týdenní kontrolované fázi se nežádoucí účinky během 24 hodin od ukončení infuze objevily u 16 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a u 5,4 % pacientů ve skupině léčené placebem. Ve skupině léčené tocilizumabem tyto nežádoucí účinky zahrnovaly (ale nebyly omezené pouze na) vyrážku, kopřivku, průjem, epigastrický diskomfort, artralgie a bolest hlavy. Jeden z těchto nežádoucích účinků (kopřivka) byl považován za závažný.

Klinicky významné reakce přecitlivělosti související s léčbou tocilizumabem, které vyžadovaly přerušení léčby, byly hlášeny u 1 ze 112 pacientů (< 1 %) léčených tocilizumabem během kontrolované i otevřené fáze klinické studie.

Imunogenita

Všech 112 pacientů bylo na počátku léčby testováno na protilátky proti tocilizumabu. U dvou pacientů došlo k rozvoji pozitivivity protilátek proti tocilizumabu a u jednoho z nich došlo k reakci přecitlivělosti, která vedla k ukončení jeho účasti ve studii. Incidence formace protilátek proti tocilizumabu může být podceňena z důvodu interference tocilizumabu s testem a vyšší koncentrací léku pozorované u dětí ve srovnání s dospělými.

Neutrofily

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ u 7 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem. Ve skupině léčené placebem nedošlo k žádnému poklesu.

V otevřené rozšířené fázi studie se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 15 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

Trombocyty

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo k poklesu počtu trombocytů na $\leq 100 \times 10^3/\mu l$ u 3 % pacientů ve skupině léčené placebem a 1 % ve skupině léčené tocilizumabem.

V otevřené rozšířené fázi studie se pokles počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$ objevil u 3 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a nebyl spojen s krvácivými příhodami.

Elevace jaterních transamináz

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi došlo ve skupině léčené tocilizumabem k elevaci ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 5 % pacientů a k elevaci AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 3 % pacientů. Ve skupině léčené placebem pak u 0 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi studie se elevace ALT ≥ 3 x ULN objevily u 12 % a AST ≥ 3 x ULN u 4 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

Imunoglobulin G

Hladiny IgG se během léčby snižují. Pokles na dolní hranici normálního rozpětí se objevil u 15 pacientů v určitém bodě studie.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního monitorování ve 12týdenní kontrolované fázi (studie WA18221) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl u 13,4 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 33,3 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi (studie WA18221) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl u 13,2 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 27,7 % pacientů.

Pacienti s CRS

Bezpečnost tocilizumabu u pacientů s CRS byla hodnocena v retrospektivní analýze dat z klinických hodnocení, ve kterých byl 51 pacientům podáván intravenózně tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientů do 30 kg) s dodatečnými vysokodávkovými kortikosteroidy či bez nich k léčbě těžkého nebo život ohrožujícího CRS vyvolaného léčbou CAR T lymfocyty.

Byl podán medián 1 dávky tocilizumabu (rozmezí 1 až 4 dávek).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování přípravkem RoActemra. Jeden případ náhodného předávkování byl zaznamenán u pacienta s mnohočetným myelomem, který dostal jednotlivou dávku 40 mg/kg. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Žádné závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednotlivé dávky až do 28 mg/kg, byla pozorována pouze dávka limitující neutropenie.

Pediatriká populace

Žádný případ předávkování nebyl u pediatriké populace pozorován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu: ATC kód: L04AC07

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i membránózní část receptorů IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Bylo prokázáno, že tocilizumab inhibuje přenos signálu zprostředkovaného sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropní prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B-buněk, monocytů a fibroblastů. IL-6 se účastní rozličných fyziologických procesů, jako je aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy jaterních proteinů akutní fáze a stimulace hemopoézy. IL-6 se podílí na patogenezi onemocnění včetně zánětlivých onemocnění, osteoporózy a neoplazmat.

Pacienti s RA

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích s tocilizumabem byl pozorován rychlý pokles CRP, sedimentace erytrocytů (FW), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogenu. V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba tocilizumabem spojena s poklesem počtu trombocytů k normálním hodnotám. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U pacientů léčených tocilizumabem byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván tocilizumab v dávkách od 2 do 28 mg/kg, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám 3 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce. Pacienti s revmatoidní artritidou po podání tocilizumabu vykazovali podobný vzorec absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích. Studie I-V zahrnovaly pacienty ≥ 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii American College of Rheumatology (ACR), kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů v úvodu léčby.

Ve studii I byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebo a další DMARD. Primárním výstupem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 týdnů před randomizací léčeni MTX a kteří nepřerušili předchozí léčbu MTX z důvodu klinicky závažných toxických nežádoucích účinků nebo nedostatečné klinické odpovědi. Většina pacientů (67 %) nebyla nikdy dříve MTX léčena. Dávky 8 mg/kg tocilizumabu byly podávány každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván každý týden MTX (dávka titrovaná od 7,5 mg až k maximální dávce 20 mg týdně po dobu 8 týdnů).

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílovým parametrem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

Studie III zhodnocovala 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

Studie V hodnotila 499 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně nebo netolerovali terapii jedním nebo více antagonisty TNF. Terapie antagonisty TNF byla ukončena před randomizací. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 3). Ve studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

Léčebný účinek byl podobný u pacientů nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rasy, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas k nástupu účinku byl rychlý (již v týdnu 2) a rozsah odpovědi se během léčby zlepšoval. Pokračování trvajících odpovědi bylo pozorováno ještě po 3 letech v otevřených rozšířených studiích I - V.

U pacientů léčených tocilizumabem v dávce 8 mg/kg bylo významné zlepšení zaznamenáno ve všech jednotlivých komponentách odpovědi ACR včetně: počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení stavu pacientem i lékařem, skóre indexu disability, hodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo spolu s MTX nebo dalšími DMARD ve všech studiích.

Pacienti ve studiích I – V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity ochrany (DAS28) 6,5 – 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 – 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 – 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli klinické remise onemocnění podle DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem (28 – 34 %) v porovnání s 1 – 12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 ve 104. týdnu, v porovnání se 48 % v 52. týdnu a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

V souhrnných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 významně vyšší (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) ve prospěch skupiny s tocilizumabem 8 mg/kg s DMARD vs. tocilizumab 4 mg/kg s DMARD (p<0,03). Podobně procento pacientů dosahujících remise DAS28 (DAS28<2,6) bylo významně vyšší (31 % vs. 16 %) u pacientů léčených tocilizumabem 8 mg/kg s DMARD než u pacientů léčených tocilizumabem 4 mg/kg s DMARD (p<0,0001).

Tabulka 3. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placebo / MTX / DMARD (% pacientů)

Týden	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie 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 - Methotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

** - p< 0.01, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

*** - p< 0.0001, TCZ vs. PBO + MTX/DMARD

Významná klinická odpověď

Po 2 letech léčby tocilizumabem s MTX dosáhlo 14 % pacientů významné klinické odpovědi (udržení ACR70 odpovědi po dobu 24 týdnů nebo déle).

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrbiny. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 4).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresu strukturálního poškození kloubu ve skupině s tocilizumabem a MTX udržována i v druhém roce léčby. Průměrná změna od výchozích hodnot byla v týdnu 104 v celkovém Sharp-Genant skóre významně nižší u pacientů randomizovaných do skupiny s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnání s pacienty, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem a MTX.

Tabulka 4. Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve Studii II

	PBO + MTX (+TCZ od týdne 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Celkové Sharp-Genant skóre	1,13	0,29*
Skóre eroze	0,71	0,17*
JSN skóre	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zužování kloubní štěrbiny

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

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

Po 1 roce léčby tocilizumabem a MTX nevykazovalo 85 % pacientů ($n=348$) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, jak je definována změnou v celkovém Sharp skóre rovnou 0 nebo nižší, v porovnání s 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Tyto výsledky setrvaly i po 2 letech léčby (83 %, $n=353$). Devadesát tři procenta (93 %; $n=271$) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi týdnem 52 a týdnem 104.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení tocilizumabem zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti – HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index, zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení ve skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených přípravkem RoActemra v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V týdnu 52 byla střední změna v HAQ-DI -0,58 ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX, ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX udržována i v týdnu 104 (-0,61).

Hladiny hemoglobinu

Statisticky významná zlepšení hladin hemoglobinu byla pozorována u tocilizumabu v porovnání s tradičními DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly v týdnu 2 a zůstávaly na normálních hodnotách během následujících 24 týdnů.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojité zaslepená studie porovnávající monoterapii tocilizumabem s monoterapií adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s tocilizumabem dostávali intravenózní (i.v.) infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a i.v. infuzi placeba každé 4 týdny. Statisticky významný superiority účinek léčby byl pozorovaný ve prospěch

tocilizumabu oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do 24. týdne léčby u primárního cílového parametru změny DAS28 a u všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 5).

Tabulka 5: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-hodnota ^(a)
Primární cílový parametr – průměrná změna od výchozích hodnot ve 24. týdnu			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl upraveného průměru (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Sekundární cílové parametry – procento responderů ve 24. týdnu ^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 odpověď; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpověď; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpověď; n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap hodnota je upravena podle oblasti a trvání RA u všech cílových parametrů a dále pro výchozí hodnoty u všech spojitých cílových parametrů

^bOznačení non-responder se používá pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s tocilizumabem (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 2 (1,2 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U 11 (6,8 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 5 (3,1 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevilo zvýšení ALT CTC stupně 2 nebo vyšší. Průměrné zvýšení LDL od výchozích hodnot bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s tocilizumabem a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s tocilizumabem byla obdobná jako známý bezpečnostní profil tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

Pacienti dříve neléčení MTX s časnou RA

Studie VII (WA19926), dvouletá studie s plánovanou primární analýzou v týdnu 52 hodnotila 1162 dospělých pacientů dříve neléčených MTX se středně těžkou až těžkou aktivní časnou RA (průměrná doba trvání nemoci ≤ 6 měsíců). Přibližně 20 % pacientů bylo léčeno primárně DMARD jinými než MTX. Tato studie hodnotila účinnost i.v. (intravenózně) podávaného tocilizumabu v dávce 4 nebo 8 mg/kg každé 4 týdny v kombinované léčbě s MTX, i.v. podávaného tocilizumabu v dávce 8 mg/kg v monoterapii a monoterapii MTX, snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů po 104 týdnech. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli remise DAS28 (DAS28 < 2,6) ve 24. týdnu. Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX a tocilizumabem v monoterapii dosáhl primárního cílového parametru ve srovnání s léčbou samotným MTX. Ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX se rovněž ukázaly statisticky významné výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů. Ve skupině s monoterapií tocilizumabem 8 mg/kg byly pozorovány numericky vyšší odpovědi u všech sekundárních cílových parametrů, včetně radiografických cílových parametrů, v porovnání s léčbou samotným MTX. V této studii byly také analyzovány ACR/EULAR remise (Boolean a Index) jako předem stanovené exploratorní cílové parametry s vyšší odpovědí pozorovanou ve skupinách s tocilizumabem. Výsledky ze studie VII jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti studie VII (WAI9926) u pacientů dříve neléčených MTX s časnou RA

		TCZ 8 mg/kg + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287	
Primární cílový parametr						
DAS28 remise						
	24. týden	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Klíčové sekundární cílové parametry						
DAS28 remise						
	52. týden (%)	ACR, n	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
	24. týden	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
		ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
		ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
	52. týden	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 (upravená průměrná změna od výchozích hodnot)						
	52. týden		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografické cílové parametry (průměrná změna od výchozích hodnot)						
	52. týden	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
		Skóre eroze	0,05**	0,15	0,25	0,63
		JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
	Radiografická non-progrese n (%) (změna od výchozích hodnot v mTSS ≤0)		226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Exploratorní cílové parametry						
	24. týden: ACR/EULAR Boolean remise, n (%)		47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
	ACR/EULAR Index remise, n (%)		73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
	52. týden: ACR/EULAR Boolean remise, n (%)		59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
	ACR/EULAR Index remise, n (%)		83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – celkové upravené Sharpovo skóre

JSN – zúžení kloubní štěrbin

Všechna porovnání účinnosti versus placebo + MTX. *** p≤0,0001; **p<0,001; *p<0,05;

[‡]p-hodnota < 0,05 versus placebo + MTX, ale cílový parametr byl exploratorní (není zahrnuto do hierarchie statistického testování, a proto nebyla kontrolována multiplicita).

Pediatriká populace

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu v léčbě aktivní sJIA byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii paralelních skupin se dvěma rameny. Pacienti zahrnutí ve studii měli celkovou délku onemocnění alespoň 6 měsíců a měli aktivní onemocnění, ale neprodělali akutní vzplanutí vyžadující dávky kortikosteroidů vyšší než 0,5 mg/kg ekvivalentní prednisonu. Účinnost léčby syndromu aktivace makrofágů nebyla zkoumána.

Pacienti (léčení s MTX nebo bez MTX) byli randomizováni (tocilizumab:placebo = 2:1) do jedné ze dvou léčebných skupin, 75 pacientů dostávalo infuze tocilizumabu každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg dávku 8 mg/kg a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg dávku 12 mg/kg) a 37 pacientů bylo zařazeno do skupiny, která dostávala každé dva týdny infuze s placebem. Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR70, bylo od 6. týdne umožněno postupné snižování dávky kortikosteroidů. Po 12 týdnech nebo v době ukončení z důvodu zhoršení onemocnění, byli pacienti léčeni v otevřené fázi s dávkováním podle tělesné hmotnosti.

Klinická odpověď

Primárním koncovým parametrem bylo procento pacientů s alespoň 30% zlepšením podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR30) ve 12. týdnu a absence horečky (žádné zaznamenané zvýšení tělesné teploty $\geq 37,5$ °C během předchozích 7 dnů). Tohoto cílového parametru dosáhlo 85 % (64/75) pacientů léčených tocilizumabem a 24,3 % (9/37) pacientů léčených placebem. Rozdíl mezi těmito hodnotami byl velmi významný ($p < 0,0001$).

Procento pacientů, které dosáhlo odpovědi JIA ACR 30, 50, 70 a 90, ukazuje tabulka 7.

Tabulka 7. Výskyt odpovědi JIA ACR v týdnu 12 (% pacientů)

Výskyt odpovědi	Tocilizumab n = 75	Placebo n = 37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

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

Systémové účinky

Ve skupině léčené tocilizumabem bylo 85 % pacientů, kteří měli horečku způsobenou sJIA na počátku léčby, ve 12. týdnu bez horečky (žádné zaznamenané zvýšení tělesné teploty $\geq 37,5$ °C během předchozích 14 dnů). Ve skupině léčené placebem to bylo 21 % pacientů ($p < 0,0001$).

Upravená průměrná změna bolesti VAS po 12 týdnech léčby tocilizumabem byla nižší o 41 bodů na škále od 0 do 100 ve srovnání se snížením o 1 bod u pacientů léčených placebem ($p < 0,0001$).

Postupné snižování dávky kortikosteroidů

Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 70, bylo umožněno snížení dávky kortikosteroidů. Sedmáct (24 %) pacientů léčených tocilizumabem, oproti 1 (3 %) pacientovi léčenému placebem, si mohlo snížit dávku kortikosteroidů o alespoň 20 % bez toho, že by do 12. týdne došlo k následnému vzplanutí JIA ACR30 nebo objevení se systémových příznaků ($p = 0,028$). Ve snižování dávky kortikosteroidů se pokračovalo při udržování odpovědi JIA ACR. Ve 44. týdnu bylo 44 pacientů zcela bez perorálních kortikosteroidů.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Procento pacientů vykazujících ve 12. týdnu alespoň minimální klinicky významné zlepšení podle Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index (definovanému jako jednotlivý pokles v celkovém skóre o $\geq 0,13$), bylo ve skupině léčené tocilizumabem významně vyšší než ve skupině léčené placebem, 77 % oproti 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorní parametry

Padesát ze sedmdesáti pěti (67 %) pacientů léčených tocilizumabem mělo výchozí hodnotu hemoglobinu $< LLN$. U 40 (80 %) z těchto pacientů došlo ve 12. týdnu ke zvýšení hladiny hemoglobinu do rozmezí normálních hodnot, ve srovnání s pouze 2 z 29 (7 %) pacientů léčených placebem s výchozí hodnotou hemoglobinu $< LLN$ ($p < 0,0001$).

Pacienti s pJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu byla hodnocena ve studii WA19977, která měla tři části, včetně otevřeného rozšíření u dětí s aktivní pJIA. Část I sestávala z 16týdenního úvodního období aktivní léčby tocilizumabem (n=188), po které následovala část II, 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebo kontrolované období vysazení léčby (n=163), následované částí III, 64týdenním otevřeným obdobím. V části I dostávali vhodní pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg tocilizumab v dávce 8 mg/kg i.v. každé 4 týdny ve 4 dávkách. Pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg nebo 10 mg/kg i.v. každé 4 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti, kteří ukončili část I této studie a dosáhli alespoň 30% zlepšení podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR30) v 16. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami, byli vhodní pro vstup do zaslepené fáze s vysazením léčby (část II) této studie. V části II byli pacienti randomizováni k léčbě tocilizumabem (stejná dávka jako v části I) nebo placebem v poměru 1:1 a dále rozděleni podle současné léčby MTX a kortikosteroidy. Každý pacient pokračoval v části II této studie do 40. týdne, nebo dokud nesplnil kritéria vzplanutí onemocnění JIA ACR30 (v porovnání s 16. týdnem) a podmínky ukončení léčby tocilizumabem (stejná dávka jako v části I).

Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 ve 40. týdnu ve srovnání s 16. týdnem. U čtyřiceti osmi procent (48,1 %, 39/81) pacientů léčených placebem došlo ke vzplanutí onemocnění ve srovnání s 25,6 % (21/82) pacientů léčených tocilizumabem. Tento poměr byl statisticky významný ($p=0,0024$).

Výsledkem části I bylo dosažení JIA ACR 30/50/70/90 v 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % a 26,1 %.

Během fáze vysazení léčby (část II) byla zaznamenána procenta pacientů, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 30, 50 a 70 ve 40. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami a jsou uvedena v tabulce 8. V této statistické analýze byli pacienti, u kterých došlo během části II ke vzplanutí onemocnění (a kteří se vyhnuli tocilizumabu) nebo kteří odstoupili ze studie, klasifikováni jako non-respondéři. Další analýzy odpovědi JIA ACR, vzhledem k pozorovaným údajům ve 40. týdnu, bez ohledu na vzplanutí onemocnění, ukázaly, že od 40. týdne u 95,1 % pacientů, kterým léčba tocilizumabem byla podávána nepřetržitě, bylo dosaženo JIA ACR30 nebo vyšší.

Tabulka 8. Výskyt odpovědi JIA ACR ve 40. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami (procento pacientů)

Výskyt odpovědi	Tocilizumab n=82	Placebo n=81
<u>ACR 30</u>	<u>74,4 %*</u>	<u>54,3 %*</u>
<u>ACR 50</u>	<u>73,2 %*</u>	<u>51,9 %*</u>
<u>ACR 70</u>	<u>64,6 %*</u>	<u>42,0 %*</u>

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

Počet aktivních kloubů byl výrazně snížen ve srovnání s výchozími hodnotami u pacientů léčených tocilizumabem ve srovnání s placebem (upravené průměrné změny -14,3 vs. -11,4, $p=0,0435$). Celkové hodnocení aktivity onemocnění lékařem, měřené na škále 0-100 mm, ukázalo výrazné snížení aktivity onemocnění u tocilizumabu ve srovnání s placebem (upravené průměrné změny -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p=0,0031$).

Upravená průměrná změna bolesti VAS po 40 týdnech léčby tocilizumabem byla 32,4 mm, na škále 0-100 mm, ve srovnání se snížením 22,3 mm u pacientů dostávajících placebo (výrazná statistická významnost, $p=0,0076$).

Výskyt odpovědi ACR byl číselně nižší u pacientů s dřívější biologickou léčbou, jak je ukázáno v tabulce 9 níže.

Tabulka 9. Počet a podíl pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 a podíl pacientů s odpovědí JIA ACR30/50/70/90 ve 40. týdnu při přechodí biologické léčbě (ITT populace – část II studie)

Biologická léčba	Placebo		Všichni s tocilizumabem	
	Ano (n = 23)	Ne (n = 58)	Ano (n = 27)	Ne (n = 55)
Vzplanutí JIA ACR30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpověď JIA ACR30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Odpověď JIA ACR90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Pacienti randomizováni k léčbě tocilizumabem měli nižší vzplanutí onemocnění ACR30 a vyšší celkové odpovědi ACR než pacienti, kteří dostávali placebo, bez ohledu na dřívější biologickou léčbu.

CRS

Účinnost přípravku RoActemra v léčbě CRS byla hodnocena v retrospektivní analýze údajů z klinických studií terapií CAR T lymfocyty (tisagenlecleucel a axicabtagen ciloleucel) v léčbě hematologických malignit. Hodnotitelným pacientům byl podáván tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientů < 30 kg) s dodatečnými vysokodávkovými kortikosteroidy nebo bez nich k léčbě závažného nebo život ohrožujícího CRS; analýza zahrnovala pouze první epizodu CRS. Populace k analýze účinnosti v kohortě s tisagenlecleucelem zahrnovala 28 mužů a 23 žen (celkem 51 pacientů) s mediánem věku 17 let (rozmezí od 3 do 68 let). Medián doby od nástupu CRS do první dávky tocilizumabu byl 3 dny (rozmezí od 0 do 18 dnů). Odeznění CRS bylo definováno jako nepřítomnost horečky a vysazení vazopresorů po dobu nejméně 24 hodin. Pacienti byli považováni za respondenty, pokud CRS odezněl během 14 dnů od první dávky tocilizumabu, pokud nebyly potřebné více než 2 dávky přípravku RoActemra a k léčbě nebyly použity jiné léky než přípravek RoActemra a kortikosteroidy. Třicet devět pacientů (76,5 %; 95% CI 62,5 % - 87,2 %) dosáhlo odpovědi. V samostatné kohortě 15 pacientů (rozmezí věku od 9 do 75 let) s CRS indukovaným axilabtagene ciloleucelem dosáhlo odpovědi 53 %.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem RoActemra u všech podskupin pediatrické populace se syndromem z uvolnění cytokinů vyvolaným léčbou CAR T lymfocyty (T lymfocyty upravené pomocí chimérického antigenního receptoru).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s RA

Intravenózní podání

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databází složených z 3552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg tocilizumabu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr ± SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu = 38 000 ± 13 000 h µg/ml, minimální koncentrace (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml a maximální koncentrace (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml a kumulační poměry pro AUC a C_{max} byly malé, 1,32 resp. 1,09. Akumulační poměr byl vyšší u C_{min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustálený stav po prvním podání byl dosažen po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u C_{min} . AUC, C_{min} a C_{max} tocilizumabu

vzrůstalo se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti ≥ 100 kg byl předpovídaný průměr (\pm SD) AUC tocilizumabu v ustáleném stavu $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} tocilizumabu $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ a C_{max} tocilizumabu $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u souboru pacientů (tj. všechny tělesné hmotnosti) uvedené výše. Křivka odpovědi na dávku se u tocilizumabu při vyšších expozicích zploštuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace tocilizumabu, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce > 800 mg nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky přesahující 800 mg/infuzi doporučovány (viz bod 4.2).

Distribuce

U pacientů s RA byl centrální distribuční objem 3,72 l a periferní distribuční objem 3,35 l, což vedlo k distribučnímu objemu 7,07 l v ustáleném stavu.

Eliminace

Po intravenózním podání prochází přípravek RoActemra bifázickou eliminací z cirkulace. Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla odhadnuta jako parametr v populaci farmakokinetických analýz a byla 9,5 ml/h. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

Poločas ($t_{1/2}$) tocilizumabu je závislý na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 18 do 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se postupem času nezměnily. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny se pozorovalo vyšší než dávce úměrné zvýšení hodnoty AUC a C_{min} . Hodnota C_{max} se zvyšovala úměrně dávce. V ustáleném stavu byla při dávce 8 mg/kg předpokládaná hodnota AUC 3,2 x a hodnota C_{min} 30 x vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Renální poškození: Žádné formální studie účinků renálního poškození na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách měla normální renální funkce nebo mírné renální poškození. Mírné renální poškození (clearance kreatininu založená na Cockcroft-Gault < 80 ml/min a ≥ 50 ml/min) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu.

Jaterní poškození: Žádné formální studie účinků jaterního poškození na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny.

Věk, pohlaví a etnikum: Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku tocilizumabu.

Pacienti se sJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu byla stanovena za použití populační farmakokinetické analýzy databáze, kterou tvořilo 140 pacientů se sJIA léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 12 mg/kg podanou intravenózně každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každý týden (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Tabulka 10. Predikované střední hodnoty \pm SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům se sJIA

PK parametr přípravku RoActemra	8 mg/kg každé 2 týdny ≥ 30 kg	12 mg/kg každé 2 týdny < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\text{údolní}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
$C_{\text{střední}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Koeficient kumulace pro C_{\max}	1,42	1,37
Koeficient kumulace pro $C_{\text{údolní}}$	3,20	3,41
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 týdny u intravenózních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 8, jak v režimu 12 mg/kg (tělesná hmotnost < 30 kg) tak 8 mg/kg (tělesná hmotnost ≥ 30 kg) každé dva týdny.

U pacientů se sJIA byl centrální distribuční objem 1,87 l a periferní distribuční objem 2,14 l, což vedlo k distribučnímu objemu 4,01 l v ustáleném stavu. Lineární clearance, odhadovaná jako parametr v populační farmakokinetické analýze, byla 5,7 ml/hod.

Poločas tocilizumabu u pacientů se sJIA je ve 12. týdnu až 16 dnů v obou kategoriích tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost ≥ 30 kg nebo 12 mg/kg pro tělesnou hmotnost < 30 kg).

Pacienti s pJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientů s pJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 237 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 10 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každé 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 162 mg podanou subkutánně každé 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Tabulka 11. Predikované střední hodnoty \pm SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům s pJIA

PK parametr přípravku RoActemra	8 mg/kg každé 4 týdny ≥ 30 kg	10 mg/kg každé 4 týdny < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\text{údolní}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
$C_{\text{střední}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Koeficient kumulace pro C_{\max}	1,04	1,01
Koeficient kumulace pro $C_{\text{údolní}}$	2,22	1,43
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 týdny u intravenózních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 pro dávku 10 mg/kg (tělesná hmotnost < 30 kg) a do týdne 16 pro dávku 8 mg/kg (tělesná hmotnost ≥ 30 kg). Poločas tocilizumabu u pacientů s pJIA je až do 16. dne pro obě kategorie tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost ≥ 30 kg nebo 10 mg/kg pro tělesnou hmotnost < 30 kg) během dávkovacího intervalu v ustáleném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity nebyly provedeny, neboť se předpokládá, že monoklonální protilátky IgG1 nemají vlastní kancerogenní potenciál.

Dostupná preklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferační léze.

Dostupná preklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání tocilizumabu. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u opic *Cynomolgus* pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myši porušeny. Podávání přípravku RoActemra opicím *Cynomolgus* v časně gestaci nemělo ani přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg bylo pozorováno mírné zvýšení potratů /embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Nicméně se nezdá, že by IL-6 byl kritický cytokin pro fetální růst nebo imunologickou kontrolu maternálního / fetálního vzájemného stavu a vztah těchto nálezů k tocilizumabu nemůže tak být vyloučen.

Léčba myšimi analogy nevyvolala toxicitu u mladých myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Polysorbát 80
Dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 30 měsíců

Naředěný lék: Chemická a fyzikální stabilita po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml) před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 - 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičky v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku(y) v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

RoActemra se dodává v injekční lahvičce (sklo typu 1) se zátkou (butylopryž) obsahující 4 ml, 10 ml nebo 20 ml koncentrátu. Balení obsahuje 1 nebo 4 lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na naředění před podáním

Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně prohlédnuty na přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Pacienti s RA a CRS (≥ 30 kg)

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (0,4 ml/kg) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Použití u pediatrické populace

Pacienti se sJIA, pJIA a CRS s tělesnou hmotností ≥ 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,4 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,6 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,5 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

RoActemra je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 25. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje tocilizumabum 162 mg v 0,9 ml.

Tocilizumabum je rekombinantní humanizovaná, anti-humánní monoklonální protilátka, podtřída imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti rozpustným a na membránu vázajícím se receptorům interleukinu 6.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RoActemra v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován:

- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů dříve neléčených methotrexátem.
- k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří na předchozí terapii jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně, nebo ji netolerovali.

U těchto pacientů se RoActemra může podávat v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra snižuje rychlost progresu kloubního poškození měřeného pomocí RTG vyšetření a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek RoActemra je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů od 1 roku, kteří na předchozí léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSA) a systémovými kortikosteroidy neodpovídali dostatečně. Přípravek RoActemra se může podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo v případě, že léčba MTX je nevhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek RoActemra je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů od 2 let, kteří nedostatečně odpověděli na předchozí léčbu MTX.

Přípravek RoActemra může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Přípravek RoActemra je indikován k léčbě obrovskobuněčné artritidy (GCA) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podkožní léková forma tocilizumabu se podává jednorázovou předplněnou injekční stříkačkou a jehlou s bezpečnostním systémem. Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA a/nebo GCA. První injekci je třeba podat pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka. Pacient nebo rodič / opatrovník si může sám injekčně podávat přípravek RoActemra pouze tehdy, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné a pacient nebo rodič / opatrovník souhlasí s lékařským sledováním podle potřeby a je vyškolen ve správné technice podávání injekce.

Pacienti, kteří přecházejí z i.v. léčby tocilizumabem na s.c. podání, si musejí podat první s.c. dávku v době další plánované i.v. dávky pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka.

Všichni pacienti léčení přípravkem RoActemra mají obdržet Kartu pacienta léčeného přípravkem RoActemra.

Je potřeba posoudit vhodnost pacienta nebo rodiče/opatrovníka pro domácí aplikaci subkutánních injekcí a je potřeba poučit tyto pacienty nebo rodiče/opatrovníky, aby před podáním další dávky informovali zdravotnického pracovníka, pokud se u nich objeví příznaky alergické reakce. Pacienti mají vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, pokud se u nich projeví příznaky závažné alergické reakce (viz bod 4.4).

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jedenkrát týdně.

Jsou dostupné omezené informace týkající se přechodu pacientů z intravenózní lékové formy přípravku RoActemra na subkutánní lékovou formu s pevně stanovenou dávkou přípravku RoActemra. Má být dodržován dávkovací interval jedenkrát týdně.

Pacienti, kteří přecházejí z intravenózní na subkutánní lékovou formu, mají být pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka při prvním podání subkutánní dávky, která nahrazuje příští plánovanou intravenózní dávku.

GCA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jedenkrát týdně v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů. Po vysazení glukokortikoidů lze přípravek RoActemra použít v monoterapii. Přípravek RoActemra nemá být používán v monoterapii k léčbě akutního relapsu (viz 4.4).

Na základě chronické povahy GCA má být léčba po 52 týdnech řízena aktivitou onemocnění, lékařskou diskrétností a volbou pacienta.

RA a GCA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného DMARD (RA) nebo imunomodulačních přípravků (GCA), pokud je to vhodné. Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte četnost dávkování přípravku RoActemra na podání injekce každý druhý týden nebo přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). Léčbu znovu začněte podáním injekcí jednou týdně nebo každý druhý týden, pokud je to klinicky vhodné.
> 3- až 5násobek ULN	Přerušte podávání přípravku RoActemra, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí >1- až 3násobek ULN. Při přetrvávajících vzestupech na > 3násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4) ukončete léčbu přípravkem RoActemra.
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušte podávání přípravku RoActemra. Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, léčbu přípravkem RoActemra znovu začněte dávkou podanou každý druhý týden a zvyšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání přípravku RoActemra. Pokud bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, léčbu přípravkem RoActemra znovu začnete dávkou podanou každý druhý týden a zvýšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

RA a GCA

Vynechání dávky

Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku RoActemra během 7 dnů po plánované dávce, má být poučen, aby si chybějící dávku podal v následující plánovaný den. Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku RoActemra během 7 dnů po plánované dávce podávané jedenkrát každý druhý týden, má být poučen, aby si chybějící dávku podal okamžitě a další dávku v příští plánovaný den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku > 65 let není požadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku RoActemra studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů by měly být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání přípravku RoActemra studováno, proto nemůže být doporučena žádná úprava dávkování.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku RoActemra pro subkutánní podání nebyly stanoveny u dětí ve věku od narození až po mladší 1 roku. Nejsou dostupné údaje.

Změna dávky musí vycházet pouze z konzistentní změny pacientovy tělesné hmotnosti v průběhu času. Přípravek RoActemra lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s MTX.

Pacienti se sJIA

Doporučené dávkování u pacientů od 1 roku je 162 mg subkutánně jednou týdně u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnající se 30 kg nebo 162 mg subkutánně jednou za dva týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Pro subkutánní podání přípravku RoActemra musí mít pacienti tělesnou hmotnost alespoň 10 kg.

Pacienti s pJIA:

Doporučené dávkování u pacientů od 2 let je 162 mg podkožně jednou za 2 týdny u pacientů s hmotností rovnající se 30 kg a vyšší nebo 162 mg podkožně jednou za 3 týdny u pacientů s hmotností nižší než 30 kg.

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (sJIA a pJIA)

Je-li třeba, má se dávka souběžně podávaného MTX a/nebo jiných léků upravit nebo se má ukončit jejich podávání a přerušit podávání tocilizumabu, dokud nebude posouzen klinický stav. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho komorbidit, které mohou u sJIA nebo pJIA ovlivňovat laboratorní hodnoty, musí rozhodnutí ukončit léčbu tocilizumabem z důvodu laboratorní odchylky vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Odchylky jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek horní hranice normy (ULN)	Upravte případně dávku souběžně podávaného MTX Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušete podávání přípravku RoActemra, dokud se hodnoty ALT/AST nenormalizují.
> 3násobek horní hranice normy (ULN) až 5násobek horní hranice normy (ULN)	Upravte případně dávku souběžně podávaného MTX Přerušete podávání přípravku RoActemra dokud nebudou hodnoty < 3násobek horní hranice normy (ULN) a řiďte se výše uvedenými doporučeními pro hodnoty >1 až 3násobek horní hranice normy (ULN)
> 5násobek horní hranice normy (ULN)	Ukončete podávání přípravku RoActemra. Rozhodnutí ukončit podávání přípravku RoActemra u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (počet buněk x 10⁹/l)	Opatření
ANC > 1	Ponechejte stejnou dávku
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání přípravku RoActemra Až počet ANC stoupne na > 1 x 10 ⁹ /l, obnovte podávání přípravku RoActemra
ANC < 0,5	Ukončete podávání přípravku RoActemra Rozhodnutí ukončit podávání přípravku RoActemra u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (počet buněk x 10³/μl)	Opatření
50 až 100	Upravte případně dávku souběžně podávaného MTX Přerušete podávání přípravku RoActemra Až bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, obnovte podávání přípravku RoActemra
< 50	Ukončete podávání přípravku RoActemra. Rozhodnutí ukončit podávání přípravku RoActemra u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

Snížení četnosti podávání tocilizumabu z důvodů laboratorních odchylek nebylo u pacientů se sJIA nebo pJIA zkoumáno.

Bezpečnost a účinnost podkožní lékové formy přípravku RoActemra u dětí s jinými onemocněními než sJIA nebo pJIA nebyly stanoveny.

Dle dostupných údajů u i.v. podání je pozorováno klinické zlepšení během 12 týdnů od zahájení léčby přípravkem RoActemra. U pacientů, u kterých nedojde v tomto období ke zlepšení, je třeba pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Vynechaná dávka

Vynechá-li pacient se sJIA subkutánní injekci přípravku RoActemra podávanou jednou týdně a uplyne již 7 dnů od plánovaného termínu dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat v dalším plánovaném termínu. Vynechá-li pacient subkutánní injekci přípravku RoActemra podávanou ve dvoutýdenních intervalech a uplyne 7 dnů od plánovaného termínu dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat okamžitě a další dávku v dalším plánovaném termínu.

Pokud pacient s pJIA vynechá podkožní injekci přípravku RoActemra a neuplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky, musí si vynechanou dávku aplikovat okamžitě, jakmile si vzpomene a příští dávku si aplikovat v pravidelném plánovaném čase. Pokud pacient vynechá podkožní injekci přípravku RoActemra a uplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky nebo si není jistý, kdy si injekci aplikovat, má zavolat lékaři nebo lékárníkovi.

Způsob podání

Přípravek RoActemra je určen pro subkutánní podání.

Po náležitém proškolení v technice podání injekce si pacienti mohou sami aplikovat přípravek RoActemra, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné. Celkový obsah (0,9 ml) předplněné injekční stříkačky má být podán jako subkutánní injekce. Doporučená místa vpichu injekce (oblast břicha, stehno a horní část paže) se mají střídát a injekce nesmí nikdy být podána do mateřských znamének, jizev nebo do míst, kde je kůže citlivá, kde jsou modřiny, kůže je začervenalá, ztvrdlá nebo porušená.

S předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Úplné informace o podání přípravku RoActemra v předplněné injekční stříkačce jsou uvedeny v příbalové informaci, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subkutánní forma přípravku RoActemra není určena k intravenóznímu podání.

Subkutánní forma přípravku RoActemra není určena k podání dětem se sJIA s tělesnou hmotností do 10 kg.

Zpětná zjistitelnost

Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku RoActemra byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8). Léčba přípravkem RoActemra nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání přípravku RoActemra má být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití přípravku RoActemra u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), které mohou pacienty predisponovat k infekcím.

U pacientů podstupujících léčbu imunosupresivou např. přípravkem RoActemra je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilů a na známky a příznaky infekce. Pacienti (kteří zahrnují mladší děti se sJIA nebo pJIA, které nemusí být dostatečně schopné popsat příznaky) a rodiče / opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni, aby kontaktovali neprodleně svého lékaře, jakmile se objeví jakékoli známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být všichni pacienti před zahájením léčby přípravkem RoActemra vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TB) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TB) mají být před zahájením léčby přípravkem RoActemra léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu a interferon gama TB krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem RoActemra.

Reaktivace viru

Reaktivace viru (např. viru hepatitidy B) byla zaznamenána u biologické léčby RA. Z klinických studií s přípravkem RoActemra byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

Komplikace divertikulitidy

Případy divertikulární perforace jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě pacientů přípravkem RoActemra zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Přípravek RoActemra má být používán s opatrností u pacientů s dřívější anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo

nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Reakce přecitlivělosti

V souvislosti s přípravkem RoActemra byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se objevily reakce přecitlivělosti v průběhu předchozí léčby přípravkem RoActemra, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti, musí se podávání přípravku RoActemra okamžitě přerušit a zahájit vhodná léčba a léčba tocilizumabem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození

Léčba přípravkem RoActemra, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních transamináz, proto pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením má být věnována pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz (viz bod 4.8). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů, včetně testů na bilirubin.

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo pozorováno závažné polékové poškození jater zahrnující akutní jaterní selhání, hepatitidu a ikterus (viz bod 4.8). Závažné poškození jater se vyskytlo od 2 týdnů do více než 5 let od zahájení léčby přípravkem RoActemra. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání přípravku RoActemra, na základě hladin transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST $> 3-5 \times \text{ULN}$, má být léčba přípravkem RoActemra přerušena.

Hematologické odchylky

Při léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX byl pozorován pokles neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je ANC nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoActemra zjištěna.

U pacientů s RA a GCA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat 4 až 8 týdnů po zahájení terapie a následně podle správné klinické praxe. Doporučené úpravy dávky na základě počtu ANC a neutrofilů viz bod 4.2.

U pacientů se sJIA a pJIA je třeba sledovat hodnoty neutrofilů a trombocytů v době druhé aplikace a poté podle správné klinické praxe (viz bod 4.2).

Lipidové parametry

U pacientů léčených přípravkem RoActemra bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů, včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří odpověděli na léčbu hypolipidemiky, nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu ani zvýšení celkového cholesterolu.

U všech pacientů je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoActemra. Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Jaký má přípravek RoActemra potenciál pro rozvoj centrální demyelinizace, není zatím známo.

Malignity

U pacientů s RA je riziko maligního onemocnění zvýšené. Riziko malignity mohou zvyšovat i imunomodulační léčivé přípravky.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání přípravku RoActemra aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA, kteří byli léčeni přípravkem RoActemra a methotrexátem, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zejména pediatričtí pacienti a pacienti staršího věku, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby přípravkem RoActemra. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby přípravkem RoActemra má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a mají být standardně vyšetřováni pro jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie).

Kombinace s antagonisty TNF

Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku RoActemra s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů s RA. Přípravek RoActemra není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

GCA

Přípravek RoActemra v monoterapii nemá být používán k léčbě akutního relapsu, neboť účinnost v tomto případě nebyla stanovena. Glukokortikoidy mají být podávány dle lékařského úsudku a pokynů praxe.

sJIA

Syndrom aktivace makrofágů (MAS) je závažné život ohrožující onemocnění, které se může vyskytnout u pacientů se sJIA. V klinických studiích nebyl přípravek RoActemra hodnocen u pacientů s epizodou aktivního MAS.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podání jednorázové dávky přípravku RoActemra 10 mg/kg s MTX v dávce 10 – 25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance přípravku RoActemra u pacientů s RA. U pacientů s GCA nebyl zjištěn žádný účinek kumulativní dávky kortikosteroidů na expozici přípravku RoActemra.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například přípravek RoActemra.

V *in vitro* studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukcii exprese enzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Přípravek RoActemra expresi těchto enzymů normalizuje.

Ve studii u pacientů s RA hladiny simvastatinu (CYP3A4) po jedné dávce tocilizumabu poklesly za týden o 57 %, k hodnotám podobným, nebo lehce vyšším, než je pozorováno u zdravých subjektů.

Při zahájení nebo ukončení terapie tocilizumabem mají být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason (s možným abstinenčním syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů) atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenpropion, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu eliminace ($t_{1/2}$) mohou účinky tocilizumabu na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku RoActemra těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embryo-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek RoActemra nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je tocilizumab vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování přípravku RoActemra do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování, zda pokračovat /ukončit kojení, nebo zda pokračovat /ukončit terapii přípravkem RoActemra má být vzat v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem RoActemra pro ženu.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby přípravkem RoActemra na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek RoActemra má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závratě).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil byl stanoven u 4 510 pacientů užívajících přípravky RoActemra v klinických studiích; většina z nich se účastnila studií RA (n = 4 009) s dospělými pacienty a zbývající údaje pocházejí ze studií GCA (n = 149), pJIA (n=240) a sJIA (n=112). Bezpečnostní profil přípravku RoActemra v těchto indikacích zůstává podobný a nediferencovaný.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida, bolest hlavy, hypertenze a zvýšené ALT.

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly závažné infekce, komplikovaná divertikulitida a hypersenzitivní reakce.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky z klinických studií s přípravkem RoActemra a/nebo v době po uvedení přípravku na trh jsou na základě spontánních hlášení, kazuistik a případů z neintervenčních studií uvedeny v tabulce 1 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů léčených přípravkem RoActemra

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Endokrinní poruchy			Hypothyroidismus	
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace úst, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu injekce	Periferní otok, reakce přecitlivělosti		
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1,2,3}
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Vyšetření		Zvýšení jaterních transamináz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolémie*		Hypertriglyceridémie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolithiáza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Cévní poruchy		Hypertenze		

* Včetně zvýšených hodnot získaných v rámci běžného laboratorního sledování (viz text níže)

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování v době po uvedení na trh, nebyl ale pozorován v kontrolovaných klinických hodnoceních. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických hodnoceních.

Subkutánní podání

RA

Bezpečnost přípravku RoActemra při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojitě zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla noninferioritní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku RoActemra v dávce 162 mg podaného jednou týdně versus 8mg/kg intravenózně u 1262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Bezpečnost a imunogenita pozorované u přípravku RoActemra podávaného subkutánně byly shodné se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra podávaného intravenózně a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí reakce na přípravek (viz tabulka 1). Byla pozorována vyšší četnost reakcí v místě vpichu injekce u subkutánního ramene v porovnání se subkutánní injekcí s placebem v intravenózním rameni.

Reakce v místě vpichu injekce

Během 6měsíční kontrolované části studie SC-I byla četnost reakcí v místě vpichu injekce 10,1 % (64/631) u týdenních subkutánních injekcí s přípravkem RoActemra a 2,4 % (15/631) u týdenních subkutánních injekcí s placebem (intravenózní skupina). Tyto reakce v místě vpichu injekce (zahrnující erytém, pruritus, bolest, hematoma) byly lehké až středně těžké. Většina vymizela bez jakékoli léčby a u nikoho nebylo třeba vysazení přípravku.

Imunogenita

V 6měsíční kontrolované části studie SC-I byly u celkového počtu 625 pacientů léčených přípravkem RoActemra s týdenní dávkou 162 mg testovány protilátky proti přípravku RoActemra. U pěti pacientů (0,8 %) se vytvořily pozitivní protilátky proti přípravku RoActemra; všichni tito pacienti vytvářeli neutralizační protilátky proti přípravku RoActemra. Jeden pacient byl pozitivně testován na izotyp IgE (0,2 %).

V 6 měsíční kontrolované části studie SC-II byly u celkového počtu 434 pacientů léčených přípravkem RoActemra s dávkou 162 mg každý druhý týden testovány protilátky proti přípravku RoActemra. U sedmi pacientů (1,6 %) se vytvořily pozitivní protilátky proti přípravku RoActemra; z nich u šesti (1,4 %) se vytvořily neutralizační protilátky proti přípravku RoActemra. Čtyři pacienti byli pozitivně testováni na izotyp IgE (0,9 %).

Nebyla pozorována žádná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Hematologické odchylky:

Neutrofilů

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 2,9 % pacientů dostávající týdně subkutánní dávky.

Neexistují žádné přímé důkazy o vztahu mezi snížením počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ a výskytem závažných infekcí.

Trombocytů

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I se nevyskytl pokles trombocytů pod $\leq 50 \times 10^3 / \mu l$ u žádného pacienta dostávající týdně subkutánní dávky.

Elevace jaterních transamináz

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I se zvýšení ALT ≥ 3 ULN vyskytlo u 6,5 % pacientů a zvýšení AST ≥ 3 ULN u 1,4 % pacientů při týdenních subkutánních dávkách.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I došlo u 19 % pacientů k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), přičemž u 9 % pacientů došlo k trvalému zvýšení LDL na $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) při týdenních subkutánních dávkách.

sJIA (subkutánní podání)

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného přípravku RoActemra byl hodnocen u 51 pediatrických pacientů (ve věku od 1 do 17 let) se sJIA. Typ nežádoucích účinků u pacientů se sJIA se obecně podobal typu nežádoucích účinků u pacientů s RA (viz výše uvedená část Nežádoucí účinky).

Infekce

Výskyt infekcí u pacientů se sJIA léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra byl srovnatelný s výskytem infekcí u pacientů se sJIA léčených intravenózně podávaným přípravkem RoActemra.

Reakce v místě vpichu

Ve studii subkutánně podávaného přípravku RoActemra (WA28118) se reakce v místě vpichu vyskytly celkem u 41,2 % (21/51) pacientů se sJIA. Nejčastěji hlášenými reakcemi v místě vpichu byly erytém, pruritus, bolest a otok. Většina hlášených reakcí v místě vpichu byla stupně 1 a všechny hlášené reakce v místě vpichu byly nezávažné a žádná si nevyžádala ukončení léčby ani její přerušení.

Imunogenita

Ve studii se subkutánním podáním (WA28118) mělo 46 z 51 (90,2 %) pacientů testovaných na protilátky proti tocilizumabu při zahájení léčby nejméně jeden výsledek screeningového testu po zahájení léčby. U žádného pacienta nedošlo k tvorbě protilátek proti tocilizumabu po zahájení léčby.

Laboratorní odchylky

V 52týdenní otevřené studii se subkutánním podáním (WA28118) došlo u 23,5 % pacientů léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$.

U 2 % pacientů léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra došlo k poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$. U 9,8 % pacientů léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra došlo k elevaci ALT a u 4,0 % k elevaci AST $\geq 3 \times ULN$.

Lipidové parametry

V 52týdenní otevřené studii se subkutánním podáním (WA28118) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ u 23,4 % pacientů a celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$ u 35,4 % pacientů.

pJIA (subkutánní podání)

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného přípravku RoActemra byl také hodnocen u 52 pediatrických pacientů s pJIA. Celková expozice pacientů přípravku RoActemra v celkové populaci exponovaných pacientů s pJIA byla 184,4 pacientoroků v případě intravenózně podávaného tocilizumabu a 50,4 pacientoroků v případě subkutánně podávaného tocilizumabu. Bezpečnostní profil byl u pacientů s pJIA obecně konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra s výjimkou reakcí v místě vpichu (viz tabulka 1). U pacientů s pJIA se po subkutánních injekcích přípravku RoActemra vyskytly častěji reakce v místě vpichu ve srovnání s dospělými pacienty s RA.

Infekce

Ve studii subkutánně podávaného přípravku RoActemra byl výskyt infekcí u pacientů s pJIA léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra srovnatelný s výskytem infekcí u pacientů s pJIA léčených intravenózně podávaným přípravkem RoActemra.

Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu po subkutánním podání přípravku RoActemra se vyskytly celkem u 28,8 % (15/52) pacientů s pJIA. Tyto reakce se vyskytly u 44 % pacientů s tělesnou hmotností $\geq 30 \text{ kg}$ ve srovnání se 14,8 % pacientů s tělesnou hmotností $< 30 \text{ kg}$. Nejčastějšími reakcemi v místě vpichu byly erytém, otok, hematoma, bolest a pruritus. Všechny hlášené reakce v místě vpichu byly nezávažné příhody stupně 1 a žádná si nevyžádala ukončení léčby ani její přerušení.

Imunogenita

Ve studii se subkutánním podáním došlo u 5,8 % (3/52) pacientů k tvorbě pozitivních neutralizačních protilátek proti tocilizumabu, aniž by došlo k rozvoji závažné nebo klinicky významné hypersenzitivní reakce. Jeden pacient z těchto tří pacientů následně předčasně ukončil účast ve studii. Nebyla pozorována žádná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

Laboratorní odchylky

Při běžném laboratorním sledování celkové populace pacientů vystavených přípravku RoActemra došlo u 15,4 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$. U 9,6 % pacientů léčených subkutánně podávaným přípravkem RoActemra došlo k elevaci ALT a u 3,8 % k elevaci AST $\geq 3 \times ULN$. U žádného pacienta léčeného subkutánně podávaným přípravkem RoActemra nedošlo k poklesu počtu trombocytů na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipidové parametry

Ve studii se subkutánním podáním došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na $\geq 130 \text{ mg/dl}$ u 14,3 % pacientů a celkového cholesterolu na $\geq 200 \text{ mg/dl}$ u 12,8 % pacientů.

GCA (subkutánní podání)

Bezpečnost přípravku RoActemra při subkutánním podání byla hodnocena v jedné studii fáze III (WA28119) s 251 pacienty s GCA. Během 12měsíční dvojité zaslepené, placebem kontrolované fáze studie byla celková expozice přípravku RoActemra 138,5 pacientoroků. Celkový bezpečnostní profil ve skupinách léčených přípravkem RoActemra byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra (viz tabulka 1).

Infekce

Výskyt infekcí / závažných infekcí byl vyvážen ve skupině s přípravkem RoActemra jednou týdně (200,2/9,7 příhod na 100 pacientoroků) vs. placebo plus 26týdenní postupné vysazování prednisonu (156,0/4,2 příhod na 100 pacientoroků) a placebo plus 52týdenní postupné vysazování (210,2/12,5 příhod na 100 pacientoroků).

Reakce v místě vpichu

Ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně hlásilo celkem 6 % (6/100) pacientů nežádoucí účinek v místě vpichu subkutánní injekce. Žádná reakce v místě vpichu nebyla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda ani nevyžadovala vysazení léčby.

Imunogenita

U jednoho pacienta (1,1 %, 1/95) ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně došlo k tvorbě pozitivních neutralizačních protilátek proti přípravku RoActemra, i když se nejednalo o izotyp IgE. U pacienta nedošlo k rozvoji hypersenzitivní reakce ani reakce v místě vpichu.

Hematologické odchylky:

Neutrofily

Během laboratorních měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra došlo u 4 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$. Ve skupinách s placebem plus postupně vysazovaným prednisonem k poklesu nedošlo.

Trombocyty

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra byl u jednoho pacienta (1 %, 1/100) ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně zjištěn jednorázový přechodný pokles počtu trombocytů na $< 100 \times 10^3/\mu l$, který nebyl spojen s krvácením. Ve skupinách s placebem plus postupně vysazovaným prednisonem k poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$ nedošlo.

Elevace jaterních transamináz

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra bylo u 3 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně zjištěno zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ve srovnání se 2 % pacientů ve skupině s placebem plus 52týdenním postupným vysazováním prednisonu a se žádným pacientem ve skupině s placebem plus 26týdenním postupným vysazováním prednisonu. Ke zvýšení AST $> 3 \times \text{ULN}$ došlo u 1 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s 0 % pacientů v obou skupinách s placebem plus postupným vysazováním prednisonu.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra bylo u 34 % pacientů zjištěno trvalé zvýšení celkového cholesterolu $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), z nichž 15 % s trvalým zvýšením LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) patřilo do skupiny s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně.

Intravenózní podání

RA

Bezpečnost přípravku RoActemra byla hodnocena v 5 dvojitě zaslepených studiích fáze III a jejich prodloužených fázích.

Kontrolní soubor zahrnuje všechny pacienty v období dvojitě zaslepené fáze každé klíčové studie od randomizace do období první změny léčebného režimu nebo po dosažení dvou let. Ve 4 studiích trvalo kontrolované období léčby 6 měsíců a v jedné studii trvalo až 2 roky. Ve dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostávalo 774 pacientů přípravek RoActemra v dávce 4 mg/kg v kombinaci s MTX, 1870 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX/jinými DMARD a 288 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Soubor celkové expozice zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku RoActemra buď v období dvojitě zaslepené, kontrolované části, nebo v otevřené prodloužené fázi těchto studií. Z celkem 4 009 pacientů v tomto souboru dostávalo 3 577 pacientů léčbu po dobu alespoň 6 měsíců, 3 296 po dobu alespoň 1 roku, 2 806 dostávalo léčbu po dobu alespoň 2 let a 1 222 po dobu 3 let.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání přípravku RoActemra 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při používání přípravku RoActemra 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl počet závažných infekcí v souvislosti s přípravkem RoActemra 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků expozice v porovnání s 3,9 příhodami na 100 pacientoroků expozice ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků expozice u přípravku RoActemra a 1,5 příhody na 100 pacientoroků expozice ve skupině MTX.

V souboru celkové expozice byla celková míra závažných infekcí 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, z nichž některé byly fatální, zahrnovaly pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi, bakteriální artritidu. Byly rovněž zaznamenány případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich končily fatálně.

Gastrointestinální perforace

Při léčbě přípravkem RoActemra byl v průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,26 příhod na 100 pacientoroků. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,28 příhod na 100 pacientoroků. Hlášení gastrointestinálních perforací při léčbě přípravkem RoActemra byla primárně zaznamenávána jako komplikace divertikulitidy a zahrnovala generalizovanou purulentní peritonitidu, perforaci dolní části GIT, píštěle a abscesy.

Reakce na infuzi

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí (vybrané případy se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD a u 5,1 % ve skupině pacientů s placebem spolu s tradičními DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během aplikace infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; případy zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Počet anafylaktických reakcí (objevujících se u celkem 6/3778 pacientů; 0,2 %) byl mnohem závažnější u dávky 4 mg/kg v porovnání s 8 mg/kg. Klinicky významná reakce přecitlivělosti spojená s podáváním přípravku RoActemra a vyžadující přerušení léčby byla zaznamenána u 13 pacientů ze 3 778 (0,3 %) léčených přípravkem RoActemra během kontrolovaných a otevřených klinických studií. Tyto reakce byly obvykle pozorovány během druhé až páté infuze (viz bod 4.4). Po udělení registrace byla během léčby přípravkem RoActemra podaným intravenózně hlášena fatální anafylaktická reakce (viz bod 4.4).

Imunogenita

Celkový počet 2876 pacientů byl testován na protilátky proti přípravku RoActemra v 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích. Ze 46 pacientů (1,6 %), u kterých se vyvinuly protilátky proti přípravku RoActemra, došlo u 6 k významné reakci z přecitlivělosti, která u 5 z nich vedla k trvalému ukončení léčby. U třiceti pacientů (1,1 %) se vyvinuly neutralizační protilátky.

Hematologické odchylky:

Neutrofily

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 3,4 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s poklesem u < 0,1 % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s tradičními DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC < $1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ byl zaznamenán u 0,3 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu neutrofilů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Trombocyty

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$ objevil u 1,7 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s méně než 1 % pacientů dostávajících placebo spolu s tradičními DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu trombocytů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních transamináz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST > 3 ULN pozorováno u 2,1 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg v porovnání s 4,9 % pacientů užívajících MTX a 6,5 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo s tradičními DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léků (např. MTX) k přípravku RoActemra podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST > 5x ULN byla pozorována u 0,7 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v monoterapii a u 1,4 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v kombinaci s tradičními DMARD, u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze zjištěná incidence nepřímého bilirubinu vyššího než ULN, v rámci rutinního laboratorního vyšetření, byla 6,2 % u pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg + DMARD. U celkem 5,8 % pacientů bylo zaznamenáno zvýšení nepřímého bilirubinu na > 1 až 2 x ULN a 0,4 % pacientů mělo zvýšení na > 2 x ULN.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací ALT/AST stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Lipidové parametry

Zvýšení hodnot lipidových parametrů, jako je například celkový cholesterol, triglyceridy, LDL cholesterol a/nebo HDL cholesterol, bylo v průběhu 6měsíčních kontrolovaných studií hlášené často. V rámci běžných laboratorních kontrol bylo zjištěno, že přibližně u 24 % pacientů, kteří v klinických studiích dostávali přípravek RoActemra, došlo k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na

≥ 6,2 mmol/l, přičemž u 15 % pacientů došlo k trvalému zvýšení hodnot LDL na ≥ 4,1 mmol/l. Zvýšené lipidové parametry odpověděly na léčbu hypolipidemiky.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací lipidových parametrů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Malignity

Klinická data nejsou dostatečná k určení potenciální incidence malignit následujících po expozici přípravku RoActemra. Dlouhodobá bezpečnostní zhodnocení zatím probíhají.

Kožní reakce

V postmarketingovém sledování byl vzácně hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování přípravkem RoActemra. Jeden případ náhodného předávkování byl zaznamenán u pacienta s mnohočetným myelomem, který dostal jednotlivou dávku 40 mg/kg podanou intravenózně. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Žádné závažné nežádoucí účinky nebyly pozorovány u zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednotlivé dávky až do 28 mg/kg, byla pozorována pouze dávku limitující neutropenie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu: ATC kód: L04AC07

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i membránózní část receptorů IL-6 (sIL-6R a mIL-6R). Bylo prokázáno, že tocilizumab inhibuje přenos signálu zprostředkovaného sIL-6R a mIL-6R. IL-6 je pleiotropní prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B-buněk, monocytů a fibroblastů. IL-6 se účastní rozličných fyziologických procesů, jako je aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy jaterních proteinů akutní fáze a stimulace hemopoézy. IL-6 se podílí na patogenezi onemocnění včetně zánětlivých onemocnění, osteoporózy a neoplazmat.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích s přípravkem RoActemra byl pozorován rychlý pokles CRP, sedimentace erytrocytů (FW), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogenu. V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba přípravkem RoActemra spojena s poklesem počtu trombocytů k normálním hodnotám. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Přípravek RoActemra snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U pacientů léčených přípravkem RoActemra byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

V klinické studii WA28119 s GCA byly zjištěny podobné rychlé poklesy CRP a ESR spolu s mírným zvýšením střední barevné koncentrace (MCHC). U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván přípravek RoActemra v dávkách od 2 do 28 mg/kg intravenózně a v dávkách od 81 do 162 mg

subkutánně, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám 2 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce. Pacienti po podání přípravku RoActemra vykazují shodné (se zdravými jedinci) snížení absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Subkutánní podání

RA

Klinická účinnost

Účinnost subkutánního podání přípravku RoActemra na zmírnění známek a příznaků RA a radiografické odpovědi byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích. Pro studii I (SC-I) byli vhodní pacienti > 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 4 bolestivé a 4 oteklé klouby na začátku léčby. Všem pacientům byly současně podávány nebiologické DMARD. Pro studii II (SC-II) byli vhodní pacienti > 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů na začátku léčby.

Přechod z intravenózní dávky 8 mg/kg jednou za 4 týdny na subkutánní dávku 162 mg jednou týdně změnil expozici u pacienta. Míra se liší podle tělesné hmotnosti pacienta (zvýšení u pacientů s nižší hmotností a snížení u pacientů s vyšší hmotností), ale klinický výsledek je v souladu s pozorovanými výsledky u pacientů léčených intravenózně.

Klinická odpověď

Studie SC-I hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD, kde přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Ve studii SC-I 1262 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 s dávkou 162 mg přípravku RoActemra subkutánně každý týden nebo s dávkou 8 mg/kg přípravku RoActemra intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primární cílový parametr účinnosti v této studii byl rozdíl v poměru pacientů, kteří dosáhli odpovědi podle ACR20 ve 24. týdnu. Výsledky ze studie SC-I jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Odpovědi dle ACR ve studii SC-I (% pacientů) ve 24. týdnu

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg každý týden + DMARD n=558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n=537
ACR20 24. týden	69,4 %	73,4 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. týden	47,0 %	48,6 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. týden	24,0 %	27,9 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = tocilizumab

a = Per Protocol Population (populace podle protokolu)

Pacienti ve studii SC-I měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28) 6,6 v subkutánním rameni a 6,7 v intravenózním rameni. Ve 24. týdnu bylo u pacientů v obou ramenech pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,5 oproti skóre před začátkem léčby a se srovnatelným poměrem pacientů, kteří dosáhli DAS28 klinické remise (DAS28 < 2,6) v subkutánním rameni (38,4 %) a v intravenózním rameni (36,9 %).

Radiografická odpověď

Radiografická odpověď po subkutánním podání přípravku RoActemra byla hodnocena ve dvojité zaslepené, kontrolované, multicentrické studii u pacientů s aktivní RA (SC-II). Studie SC-II hodnotila

pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD, kde přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Vhodnými pacienty byli > 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, a kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů na začátku léčby. Ve studii SC-II 656 pacientů bylo randomizováno v poměru 2:1 s dávkou 162 mg přípravku RoActemra subkutánně každý druhý týden nebo jim bylo podáváno placebo, v kombinaci s nebiologickými DMARD.

Ve studii SC-II byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou od úvodu studie ve van der Heijde modifikovaném průměru celkového Sharp skóre (mTSS). Ve 24. týdnu měla inhibice strukturálního poškození kloubů významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících přípravek RoActemra subkutánně v porovnání s placebem (střední hodnota mTSS 0,62 versus 1,23, $p=0,0149$ van Elteren). Tyto výsledky jsou shodné s výsledky pozorovanými u pacientů léčených přípravkem RoActemra intravenózně.

Ve studii SC-II ve 24. týdnu byly odpovědi u pacientů léčených přípravkem RoActemra subkutánně s podáním každý druhý týden ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % a ACR70 19,7 % ve srovnání s placebem, kde odpovědi byly ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % a ACR70 5,0 %. Pacienti na začátku léčby měli průměr DAS28 6,7 v subkutánním rameni a 6,6 v rameni s placebem. Ve 24. týdnu bylo pozorováno výrazné snížení DAS28 oproti hodnotám na začátku léčby, a to o 3,1 v subkutánním rameni a o 1,7 v rameni s placebem. Skóre DAS28 < 2,6 bylo pozorováno u 32 % v subkutánním rameni a u 4,0 % v rameni s placebem.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Ve studii SC-I bylo průměrné snížení HAQ-DI 0,6 od začátku léčby až do 24. týdne v obou ramenech, subkutánním i intravenózním. Poměr pacientů, kteří dosáhli klinicky relevantního zlepšení HAQ-DI ve 24. týdnu (změna od počátku léčby o $\geq 0,3$ jednotek) byl také srovnatelný v subkutánním rameni (65,2 %) versus v intravenózním rameni (67,4 %) s váženým rozdílem v poměru 2,3 % (95% interval spolehlivosti 8,1; 3,4). U SF-36 byla průměrná změna 6,22 v subkutánním rameni a 6,54 v intravenózním rameni od začátku léčby do 24. týdne a fyzické složky skóre byly také podobné v subkutánním rameni (9,49) a intravenózním rameni (9,65).

Ve studii SC-II bylo průměrné snížení HAQ-DI ve 24. týdnu od začátku léčby výrazně vyšší u pacientů léčených přípravkem RoActemra subkutánně, podaného každý druhý týden (0,4) v porovnání s placebem (0,3). Poměr pacientů, kteří dosáhli klinicky relevantního zlepšení HAQ-DI ve 24. týdnu (změna od počátku léčby o $\geq 0,3$ jednotek) byl vyšší u podání přípravku RoActemra subkutánně každý druhý týden (58 %) v porovnání s placebem (46,8 %). SF-36 (průměrná změna psychických a fyzických složek skóre) byla výrazně vyšší u skupiny se subkutánně podávaným přípravkem RoActemra (6,5 a 5,3) než u skupiny s placebem (3,8 a 2,9).

sJIA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů se sJIA ve věku od 1 do 17 let byla provedena 52týdenní otevřená, multicentrická studie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti (WA28118) ke stanovení vhodné subkutánní dávky přípravku RoActemra, která by měla srovnatelný farmakokinetický, farmakodynamický a bezpečnostní profil jako intravenózní režim.

Způsobilí pacienti dostávali po dobu 52 týdnů přípravek RoActemra v dávkách podle tělesné hmotnosti: pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg ($n = 26$) dostávali přípravek RoActemra v dávce 162 mg každý týden a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg ($n = 25$) dostávali přípravek RoActemra v dávce 162 mg každých 10 dnů ($n = 8$) nebo každé 2 týdny ($n = 17$). Celkem 26 (51 %) z těchto 51 pacientů dosud přípravek RoActemra neužívalo a 25 (49 %) z těchto 51 pacientů užívalo přípravek RoActemra intravenózně a při zahájení studijní léčby bylo převedeno na subkutánní podání.

Výsledky průzkumu účinnosti prokázaly, že subkutánně podávaný přípravek RoActemra zlepšil všechny zkoumané parametry účinnosti včetně skóre „Juvenile Arthritis Disease Activity Score“ (JADAS)-71 u pacientů bez předchozí léčby tocilizumabem a zachoval všechny zkoumané parametry

účinnosti u pacientů převedených z intravenózně na subkutánně podávaný přípravek RoActemra, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

pJIA (subkutánní podání)

U pediatrických pacientů s pJIA ve věku od 1 do 17 let byla provedena 52týdenní otevřená, multicentrická studie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti ke stanovení vhodné subkutánní dávky přípravku RoActemra, která měla srovnatelný farmakokinetický, farmakodynamický a bezpečnostní profil jako intravenózní režim.

Způsobilí pacienti dostávali po dobu 52 týdnů tocilizumab v dávkách podle tělesné hmotnosti: pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg (n = 25) dostávali přípravek RoActemra v dávce 162 mg každé 2 týdny a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg (n = 27) dostávali přípravek RoActemra v dávce 162 mg každé 3 týdny. Z těchto 52 pacientů dosud přípravek RoActemra neužívalo 37 (71 %) pacientů a 15 (29 %) pacientů užívalo přípravek RoActemra intravenózně a při zahájení studijní léčby bylo převedeno na subkutánní podání.

Režimy se subkutánním podáním přípravku RoActemra 162 mg každé 3 týdny v případě pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg a 162 mg každé 2 týdny v případě pacientů s tělesnou hmotností ≥ 30 kg zajišťují farmakokinetickou expozici a farmakodynamické odpovědi potvrzující výsledky účinnosti i bezpečnosti obdobné těm, kterých bylo dosaženo u režimů intravenózně podávaného přípravku RoActemra k léčbě pJIA.

Výsledky průzkumu účinnosti prokázaly, že subkutánně podávaný přípravek RoActemra zlepšil medián skóre „Juvenile Arthritis Disease Activity Score“ (JADAS)-71 u pacientů bez předchozí léčby přípravkem RoActemra a zachoval medián JADAS-71 u pacientů převedených z intravenózně na subkutánně podávaný přípravek RoActemra, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

GCA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

Studie WA28119 byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie superiority fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku RoActemra u pacientů s GCA.

Do studie bylo zařazeno 251 pacientů s novou nebo relabující GCA, kteří byli vždy zařazeni do jednoho ze čtyř léčebných ramen. Studie se skládala z 52týdenního zaslepeného období (část 1) a následujícího 104týdenního otevřeného prodlužovacího období (část 2). Část 2 měla za účel popsat dlouhodobou bezpečnost a udržení účinnosti po 52týdenní léčbě přípravkem RoActemra, prozkoumat výskyt relapsu a potřebu přípravku RoActemra po 52 týdnech a získat informace o možném dlouhodobém steroidy šetřícím účinku přípravku RoActemra.

Porovnávaly se dvě dávky přípravku RoActemra podávaného subkutánně (162 mg jednou týdně a 162 mg každé dva týdny) a dvě různé kontrolní skupiny s placebem randomizované v poměru 2 : 1 : 1 : 1.

Všem pacientům byla poskytnuta základní léčba glukokortikoidem (prednisonem). Obě skupiny s přípravkem RoActemra a jedna skupina s placebem absolvovaly předem stanovený režim postupného vysazení prednisonu během 26 týdnů, zatímco druhá skupina s placebem absolvovala předem stanovený režim postupného vysazení prednisonu během 52 týdnů, aby se více přiblížila standardní praxi.

Délka léčby glukokortikoidy během vstupních vyšetření a před zahájením léčby přípravkem RoActemra (nebo placebo) byla podobná ve všech 4 léčených skupinách (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Délka léčby kortikosteroidy během vstupního vyšetření ve studii WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n=51	RoActemra 162mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=100	RoActemra 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=49
Délka trvání (dny)				
Průměr (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Primární cílový parametr účinnosti hodnocený na základě zastoupení pacientů, u kterých bylo bez steroidů dosaženo trvalé remise v týdnu 52 na přípravku RoActemra plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonem, byl dosažen (tabulka 4).

Hlavní sekundární cílový parametr účinnosti, který také vycházel ze zastoupení pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé remise v týdnu 52 na tocilizumabu plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaném prednisonem, byl také dosažen (tabulka 4).

Byl zjištěn statisticky významný superiority účinek přípravku RoActemra ve srovnání s placebem z hlediska dosažení trvalé remise bez steroidů v týdnu 52 na přípravku RoActemra plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonem.

Zastoupení pacientů, u kterých byla dosažena trvalá remise v týdnu 52, je uvedeno v tabulce 4.

Sekundární cílové parametry

Hodnocení doby do prvního relapsu GCA prokázalo významně nižší riziko relapsu ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem a placebem plus 52 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem a ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně každé dva týdny ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (při srovnání s hladinou významnosti 0,01). Přípravek RoActemra podávaný subkutánně v dávce jednou týdně dále vedl ke klinicky smysluplnému snížení rizika relapsu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem u pacientů, kteří byli do studie zařazeni s relabující GCA, i u pacientů s novou GCA (tabulka 4).

Kumulativní dávka glukokortikoidu

Kumulativní dávka prednisonu v týdnu 52 byla významně nižší v obou skupinách s přípravkem RoActemra než v obou skupinách s placebem (tabulka 3). V samostatné analýze pacientů, kteří dostali záchranný prednison k léčbě relapsu GCA během prvních 52 týdnů, se kumulativní dávka prednisonu výrazně lišila. Medián dávek pro pacienty se záchrannou léčbou ve skupině s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny byl 3 129,75 mg, resp. 3 847 mg. Obě hodnoty byly značně nižší než ve skupině s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (4 023,5 mg) a s placebem plus 52 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (5 389,5 mg).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ze studie WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	RoActemra 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	RoActemra 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Primární cílový parametr				
****Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Hlavní sekundární cílový parametr				
Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %* (10,41; 60,41)
Ostatní sekundární cílové parametry				
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg)</i>				
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	RoActemra 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	RoActemra 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Výzkumné cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů v týdnu 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Průměr (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (mez významnosti pro primární a hlavní sekundární testy superiority)

*** Deskriptivní hodnota p ≤ 0,005

**** **Relaps: recidivující příznaky nebo symptomy GCA a/nebo ESR ≥ 30 mm/h** – nutné zvýšení požadované dávky prednisonu

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

Trvalá remise: remise od 12. do 52. týdne – pacienti musí dodržovat protokolem definované postupné vysazování prednisonu

¹ Analýza doby (ve dnech) od klinické remise a prvním relapsem

² Ke stanovení hodnot p se použila van Elterenova analýza neparametrických dat

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A – neuplatňuje se

HR - poměr rizik

CI - interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

Ve studii WA28119 byly výsledky SF-36 rozděleny na souhrnná skóre fyzické složky (physical component score, PCS) a duševní složky (mental component score, MCS). Průměrná změna PCS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla vyšší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (4,10, resp. 2,76) než v obou skupinách s placebem (placebo plus 26 týdnů; -0,28, placebo plus 52 týdnů; -1,49), ačkoliv statisticky významný rozdíl (p = 0,0024) byl prokázán pouze při srovnání skupiny s přípravkem RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32). Průměrná změna MCS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla u obou skupin s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (7,28, resp. 6,12) vyšší než u skupiny s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison (2,84) (ačkoliv se nejednalo o statisticky významné rozdíly [p = 0,0252 pro dávku jednou týdně, p = 0,1468 pro dávku každé dva týdny]), a podobná jako u skupiny s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison (6,67).

Globální hodnocení pacienta (PGA) bylo provedeno pomocí vizuální analogové škály (VAS) 0 - 100 mm. Střední změna PGA VAS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla nižší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (-19,0, resp. -25,3) než v obou skupinách s placebem (placebo plus 26 týdnů -3,4, placebo plus 52 týdnů -7,2), ačkoliv statisticky významný rozdíl byl prokázán pouze při srovnání skupiny s přípravkem RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison s placebem (placebo plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison p = 0,0059 a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison p = 0,0081).

Pro všechny skupiny byly stanoveny změny skóre FACIT-Fatigue z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52. Průměrné hodnoty (SD) změn skóre byly následující: přípravek RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů 5,61 (10,115), přípravek RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů 1,81 (8,836), placebo plus 26 týdnů 0,26 (10,702) a placebo plus 52 týdnů -1,63 (6,753).

Změna skóre EQ5D z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla 0,10 (0,198) pro přípravek RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů, 0,05 (0,215) pro přípravek RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů, 0,07 (0,293) pro placebo plus 26 týdnů a -0,02 (0,159) pro placebo plus 52 týdnů.

Vyšší skóre odpovídají zlepšení skóre FACIT-Fatigue i EQ5D.

Intravenózní podání

RA

Klinická účinnost

Účinnost přípravku RoActemra na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, multicentrických studiích. Studie I-V zahrnovaly pacienty ≥ 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii American College of Rheumatology (ACR), kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů v úvodu léčby.

Ve studii I byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebo a další DMARD. Primárním výstupem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 týdnů před randomizací léčeni MTX a kteří nepřerušili předchozí léčbu MTX z důvodu klinicky závažných toxických nežádoucích účinků nebo nedostatečné klinické odpovědi. Většina pacientů (67 %) nebyla nikdy dříve MTX léčena. Dávky 8 mg/kg přípravku RoActemra byly podávány každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván každý týden MTX (dávka titrovaná od 7,5 mg až k maximální dávce 20 mg týdně po dobu 8 týdnů).

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílovým parametrem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

Studie III hodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

Studie V hodnotila 499 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně nebo netolerovali terapii jedním nebo více antagonisty TNF. Terapie antagonisty TNF byla ukončena před randomizací. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg v kombinaci se stálou dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 5). Ve studii I byla převaha přípravku RoActemra v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

Léčebný účinek byl podobný u pacientů nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rasy, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas k nástupu účinku byl rychlý (již v týdnu 2) a rozsah

odpovědi se během léčby zlepšoval. Pokračování trvající odpovědi bylo pozorováno ještě po 3 letech v otevřených rozšířených studiích I - V.

U pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg bylo významné zlepšení zaznamenáno ve všech jednotlivých komponentách odpovědi ACR včetně: počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení stavu pacientem i lékařem, skóre indexu disability, hodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo spolu s MTX nebo dalšími DMARD ve všech studiích.

Pacienti ve studiích I – V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity ochrany (DAS28) 6,5 – 6,8. U pacientů léčených přípravkem RoActemra bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 – 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 – 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli klinické remise onemocnění podle DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených přípravkem RoActemra (28 – 34 %) v porovnání s 1 – 12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 ve 104. týdnu, v porovnání se 48 % v 52. týdnu a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

V souhrnných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 významně vyšší (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) ve prospěch skupiny s tocilizumabem 8 mg/kg s DMARD vs. tocilizumab 4 mg/kg s DMARD (p<0,03). Podobně procento pacientů dosahujících remise DAS28 (DAS28<2,6) bylo významně vyšší (31 % vs. 16 %) u pacientů léčených přípravkem RoActemra 8 mg/kg s DMARD než u pacientů léčených přípravkem RoActemra 4 mg/kg s DMARD (p<0,0001).

Tabulka 5. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placebo / MTX / DMARD (% pacientů)

Týden	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie 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 - Methotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odpověď

Po 2 letech léčby přípravkem RoActemra s MTX dosáhlo 14 % pacientů významné klinické odpovědi (udržení odpovědi podle ACR70 po dobu 24 týdnů nebo déle).

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní šterbiny. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících přípravek RoActemra v porovnání s kontrolami (tabulka 6).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresu strukturálního poškození kloubu ve skupině s přípravkem RoActemra a MTX udržována i v druhém roce léčby. Průměrná změna od výchozích hodnot byla v týdnu 104 v celkovém Sharp-Genant skóre významně nižší u pacientů randomizovaných do skupiny s přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnání s pacienty, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem a MTX.

Tabulka 6. Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve Studii II

	PBO + MTX (+TCZ od týdne 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Celkové Sharp-Genant skóre	1,13	0,29*
Skóre eroze	0,71	0,17*
JSN skóre	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zužování kloubní štěrbin

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

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

Po 1 roce léčby přípravkem RoActemra a MTX nevykazovalo 85 % pacientů ($n=348$) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, jak je definována změnou v celkovém Sharp skóre rovnou 0 nebo nižší, v porovnání s 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX ($n=290$) ($p \leq 0,001$). Tyto výsledky setrvaly i po 2 letech léčby (83 %, $n=353$). Devadesát tři procenta (93 %; $n=271$) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi týdnem 52 a týdnem 104.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení přípravkem RoActemra zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti – HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index, zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení ve skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených přípravkem RoActemra v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V týdnu 52 byla střední změna v HAQ-DI -0,58 ve skupině s přípravkem RoActemra 8 mg/kg a MTX, ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s přípravkem RoActemra 8 mg/kg a MTX udržována i v týdnu 104 (-0,61).

Hladiny hemoglobinu

Statisticky významná zlepšení hladin hemoglobinu byla pozorována u přípravku RoActemra v porovnání s tradičními DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly v týdnu 2 a zůstávaly na normálních hodnotách během následujících 24 týdnů.

Přípravek RoActemra versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojité zaslepená studie porovnávající monoterapii přípravkem RoActemra s monoterapií adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s přípravkem RoActemra dostávali intravenózní (i.v.) infuzi přípravku RoActemra (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a i.v. infuzi placeba každé 4 týdny.

Statisticky významný superiority účinek léčby byl pozorovaný ve prospěch přípravku RoActemra oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do 24. týdne léčby u primárního cílového parametru změny DAS28 a u všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie VI (WAI9924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-hodnota ^(a)
Primární cílový parametr – průměrná změna od výchozích hodnot ve 24. týdnu			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl upraveného průměru (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Sekundární cílové parametry – procento responderů ve 24. týdnu^(b)			
DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 odpověď; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpověď; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpověď; n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^ap hodnota je upravena podle oblasti a trvání RA u všech cílových parametrů a dále pro výchozí hodnoty u všech spojitých cílových parametrů

^b Označení non-responder se používá pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi přípravkem RoActemra i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (přípravek RoActemra 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s přípravkem RoActemra odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu přípravku RoActemra a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s přípravkem RoActemra (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u přípravku RoActemra ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a 2 (1,2 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U 11 (6,8 %) pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a 5 (3,1 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevilo zvýšení ALT CTC stupně 2 nebo vyšší. Průměrné zvýšení LDL od výchozích hodnot bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s přípravkem RoActemra byla obdobná jako známý bezpečnostní profil tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku RoActemra je charakterizována nelineární eliminací, která je kombinací lineární clearance a eliminace podle Michaelise a Mentenové. Nelineární část eliminace přípravku RoActemra vede ke zvýšení expozice, které je větší než úměrné dávce. Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra se v čase nemění. Vzhledem k závislosti celkové clearance na sérových koncentracích je i poločas přípravku RoActemra závislý na koncentraci a kolísá podle sérové koncentrace. Dosavadní populační farmakokinetické analýzy jakékoliv populace pacientů neprokázaly žádný vztah mezi zdánlivou clearance a přítomností protilátek proti lékům.

Intravenózní podání

Farmakokinetika přípravku RoActemra byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databázi složených z 3552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg přípravku RoActemra každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr ± SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku 8 mg/kg přípravku RoActemra podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických

koncentrací (AUC) v ustáleném stavu = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, minimální koncentrace (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ a maximální koncentrace (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ a kumulační poměry pro AUC a C_{\max} byly malé, 1,32 resp. 1,09. Akumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustálený stav po prvním podání byl dosažen po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u C_{\min} . AUC, C_{\min} a C_{\max} přípravku RoActemra vzrůstalo se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti $\geq 100 \text{ kg}$ byl předpovídaný průměr (\pm SD) AUC přípravku RoActemra v ustáleném stavu $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{\min} přípravku RoActemra $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ a C_{\max} přípravku RoActemra $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u souboru pacientů (tj. všechny tělesné hmotnosti) uvedené výše. Křivka odpovědi na dávku se u přípravku RoActemra při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace přípravku RoActemra, takže u pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce $> 800 \text{ mg}$ nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky přesahující 800 mg /infuzi doporučovány (viz bod 4.2).

Distribuce

U pacientů s RA byl centrální distribuční objem $3,72 \text{ l}$ a periferní distribuční objem $3,35 \text{ l}$, což vedlo k distribučnímu objemu $7,07 \text{ l}$ v ustáleném stavu.

Eliminace

Po intravenózním podání prochází přípravek RoActemra bifázickou eliminací z cirkulace. Celková clearance přípravku RoActemra byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla odhadnuta jako parametr v populaci farmakokinetických analýz a byla $9,5 \text{ ml/h}$. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací přípravku RoActemra. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích přípravku RoActemra, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

Poločas ($t_{1/2}$) přípravku RoActemra je závislý na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 18 do 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra se postupem času nezměnily. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny se pozorovalo vyšší než dávce úměrné zvýšení hodnoty AUC a C_{\min} . Hodnota C_{\max} se zvyšovala úměrně dávce. V ustáleném stavu byla při dávce 8 mg/kg předpokládaná hodnota AUC $3,2 \text{ x}$ a hodnota C_{\min} 30 x vyšší než při dávce 4 mg/kg .

Subkutánní podání

Farmakokinetika přípravku RoActemra byla určena za pomoci farmakokinetické analýzy populace v databázi složené z 3552 pacientů s RA léčených podáním 162 mg subkutánně každý týden, 162 mg subkutánně každý druhý týden a 4 nebo 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny po dobu 24 týdnů.

Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra byly s časem neměnné. U dávky 162 mg podané každý týden byl předpokládaný průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu za 1. týden $7\,970 \pm 3\,432 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, C_{\min} přípravku RoActemra $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ a C_{\max} přípravku RoActemra $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Akumulační poměry byly pro AUC $6,32$, C_{\min} $6,30$ a C_{\max} $5,27$. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, C_{\min} a C_{\max} .

U dávky 162 mg podané každý druhý týden byl předpokládaný průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu za 2. týden $3\,430 \pm 2\,660 \text{ h}\cdot\mu\text{g/ml}$, C_{\min} přípravku RoActemra $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ a C_{\max} přípravku RoActemra $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Akumulační poměry byly pro AUC $2,67$, C_{\min} $6,02$ a C_{\max} $2,12$. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, C_{\min} a po 10 týdnech u C_{\max} .

Absorpce

Po subkutánním podání dávky pacientům s RA byla doba k dosažení vrcholové koncentrace přípravku RoActemra v séru t_{\max} $2,8$ dne. Biodostupnost subkutánní formy byla 79% .

Eliminace

U subkutánního podání je účinný $t_{1/2}$ až 13 dnů při podání 162 mg každý týden a 5 dnů při podání 162 mg každý druhý týden pacientům s RA v ustáleném stavu.

sJIA

Subkutánní podání

Farmakokinetika přípravku RoActemra u pacientů se sJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 140 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 12 mg/kg podanou intravenózně každé 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každý týden (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo každé 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Jsou k dispozici omezené údaje o expozicích po subkutánním podání přípravku RoActemra pacientům se sJIA mladším než 2 roky s tělesnou hmotností < 10 kg.

Pro subkutánní podání přípravku RoActemra musí mít pacienti se sJIA tělesnou hmotnost alespoň 10 kg (viz bod 4.2).

Tabulka 8. Predikované střední hodnoty \pm SD pro farmakokinetické parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům se sJIA

PK parametr přípravku RoActemra	162 mg každý týden ≥ 30 kg	162 mg každé 2 týdny < 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
$C_{střední}$ ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Koeficient kumulace pro C_{max}	3,66	1,88
Koeficient kumulace pro C_{min}	4,39	3,21
Koeficient kumulace pro $C_{střední}$ nebo AUC τ^*	4,28	2,27

* τ = 1 týden, resp. 2 týdny u subkutánních režimů

Po subkutánním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 v režimu 162 mg každý týden i každé 2 týdny.

Absorpce

Po subkutánním podání byl u pacientů se sJIA absorpční poločas přibližně 2 dny a biologická dostupnost subkutánní lékové formy byla u pacientů se sJIA 95 %.

Distribuce

Centrální distribuční objem u pediatrických pacientů se sJIA byl 1,87 l, periferní distribuční objem byl 2,14 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 4,01 l.

Eliminace

Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze jako 5,7 ml/hod u pediatrických pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou. Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání přípravku RoActemra pacientům se sJIA je do 14 dnů v režimu 162 mg každý týden i každé 2 týdny během intervalu podávání v ustáleném stavu.

pJIA

Subkutánní podání

Farmakokinetika přípravku RoActemra u pacientů s pJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 237 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 10 mg/kg podanou intravenózně každé 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každé 2 týdny

(pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 162 mg podanou subkutánně každé 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Tabulka 9. Predikované střední hodnoty \pm SD pro farmakokinetické parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům s pJIA

PK parametr přípravku RoActemra	162 mg každé 2 týdny ≥ 30 kg	162 mg každé 3 týdny < 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
$C_{\text{průměr}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Koeficient kumulace pro C_{\max}	1,72	1,32
Koeficient kumulace pro C_{\min}	3,58	2,08
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo $\text{AUC}\tau^*$	2,04	1,46

* $\tau = 4$ týdny u intravenózních režimů a 2 týdny, resp. 3 týdny u subkutánních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 pro dávku 10 mg/kg (tělesná hmotnost < 30 kg) a do týdne 16 pro dávku 8 mg/kg (tělesná hmotnost ≥ 30 kg). Po subkutánním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 v režimu 162 mg každé 2 týdny i každé 3 týdny.

Absorpce

Po subkutánním podání byl u pacientů s pJIA absorpční poločas přibližně 2 dny a biologická dostupnost subkutánní lékové formy byla u pacientů s pJIA 96 %.

Distribuce

Centrální distribuční objem u pediatrických pacientů s pJIA byl 1,97 l, periferní distribuční objem byl 2,03 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 4,0 l.

Eliminace

Populační farmakokinetická analýza pacientů s pJIA prokázala vliv tělesného rozměru na lineární clearance, a proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 9).

Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání přípravku RoActemra pacientům s pJIA je do 10 dnů u pacientů < 30 kg (162 mg subkutánně každé 3 týdny) a do 7 dnů u pacientů ≥ 30 kg (162 mg subkutánně každé 2 týdny) během intervalu podávání v ustáleném stavu. Tocilizumab prochází po intravenózním podání dvoufázovou eliminací z cirkulace. Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze a byla 6,25 ml/hod. Při nízkých koncentracích tocilizumabu hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po saturování nelineárního eliminačního mechanismu při vyšších koncentracích je pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

GCA

Subkutánní podání

PK přípravku RoActemra u pacientů s GCA byla stanovena pomocí populačního PK modelu na základě souboru dat pro analýzu od 149 pacientů s GCA léčených 162 mg podanými subkutánně jednou týdně nebo 162 mg podanými subkutánně každé dva týdny. Model měl stejnou strukturu jako předchozí populační PK model vycházející z dat pro pacienty s RA (viz tabulka 10).

Tabulka 10. Predikované střední hodnoty \pm SD pro PK parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům s GCA

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní	
	162 mg každé dva týdny	162 mg jednou týdně
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{střední}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Akumulační C_{\max}	2,18	8,88
Akumulační C_{\min}	5,61	9,59
Akumulační $C_{\text{střední}}$ nebo AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 1 týden, resp. 2 týdny u dvou subkutánních režimů

Profil v ustáleném stavu po podání přípravku RoActemra jednou týdně byl téměř plochý s minimálním kolísáním mezi minimálními a maximálními hodnotami na rozdíl od značného kolísání po podání přípravku RoActemra každé dva týdny. K dosažení přibližně 90 % ustáleného stavu (AUC_{τ}) došlo v týdnu 14 u dávky každé dva týdny a v týdnu 17 u dávky jednou týdně.

Na základě stávající charakterizace PK byly v této populaci zjištěny mírně vyšší (o 50 %) koncentrace v ustáleném stavu přípravku RoActemra ve vztahu k průměrným koncentracím ve velkém souboru dat z populace s RA. Příčiny těchto rozdílů nejsou známy. PK rozdíly nejsou provázeny významnými rozdíly v PD parametrech, a klinická relevance tak není známa.

Vyšší expozice byla pozorována u pacientů s GCA s nižší tělesnou hmotností. V dávkovacím režimu 162 mg jednou týdně byl $C_{\text{průměr}}$ v ustáleném stavu o 51 % vyšší u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí mezi 60 až 100 kg. V dávkovacím režimu 162 mg každé dva týdny byl $C_{\text{průměr}}$ v ustáleném stavu o 129 % vyšší u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí mezi 60 až 100 kg. Existují omezené údaje o pacientech s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg (n=7).

Absorpce

Poločas absorpce $t_{1/2}$ po subkutánním podání pacientům s GCA byl přibližně 4 dny. Biologická dostupnost subkutánní formy byla 0,8. Hodnoty mediánu T_{\max} byly 3 dny po podání přípravku RoActemra jednou týdně a 4,5 dne po podání tocilizumabu každé dva týdny.

Distribuce

Centrální distribuční objem u pacientů s GCA byl 4,09 l, periferní distribuční objem byl 3,37 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 7,46 l.

Eliminace

Celková clearance přípravku RoActemra závisela na dávce a představuje součet lineární clearance a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze jako 6,7 ml/h u pacientů s GCA.

Efektivní poločas $t_{1/2}$ přípravku RoActemra u pacientů s GCA v ustáleném stavu kolísal mezi 18,3 a 18,9 dne pro režim 162 mg jednou týdně a mezi 4,2 a 7,9 dne pro režim 162 mg každé dva týdny. Při vysokých sérových koncentracích, kdy celkové clearance přípravku RoActemra dominuje lineární clearance, činil efektivní $t_{1/2}$ odvozený od odhadovaných populačních parametrů přibližně 32 dny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin: Žádné formální studie účinků poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku RoActemra nebyly provedeny. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách v rámci studií RA a GCA měla normální funkci ledvin nebo lehkou poruchu funkce ledvin. Lehká porucha funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu založená na Cockcroft-Gaultově vzorci) neovlivňovala farmakokinetiku přípravku RoActemra.

Přibližně jedna třetina pacientů ve studii GCA měla středně těžkou poruchu funkce ledvin ve výchozím stavu (odhadovaná clearance kreatininu 30 - 59 ml/min). U těchto pacientů nebyl zjištěn žádný vliv na expozici přípravku RoActemra.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována žádná úprava dávkování.

Porucha funkce jater: Žádné formální studie účinků poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku RoActemra nebyly provedeny.

Věk, pohlaví a etnikum: Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a GCA prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku přípravku RoActemra.

Výsledky PK populačních analýz u pacientů se sJIA a s pJIA potvrdily, že velikost těla je jedinou kovariancí, která má značný dopad na farmakokinetiku přípravku RoActemra včetně eliminace a absorpce, proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulky 8 a 9).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity nebyly provedeny, neboť se předpokládá, že monoklonální protilátky IgG1 nemají vlastní kancerogenní potenciál.

Dostupná preklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě přípravkem RoActemra. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferativní léze.

Dostupná preklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání přípravku RoActemra. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u opic *Cynomolgus* pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myši porušeny. Podávání přípravku RoActemra opicím *Cynomolgus* v časně gestaci nemělo ani přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg bylo pozorováno mírné zvýšení potratů /embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Nicméně se nezdá, že by IL-6 byl kritický cytokin pro fetální růst nebo imunologickou kontrolu maternálního / fetálního vzájemného stavu a vztah těchto nálezů k přípravku RoActemra nemůže tak být vyloučen.

Léčba myšimi analogy nevyvolala toxicitu u mladých myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

Neklinický bezpečnostní profil přípravku RoActemra u opic *Cynomolgus* nenaznačuje rozdíl mezi intravenózní a subkutánní cestou podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin
Arginin-hydrochlorid
Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nesou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců.

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s nasazovací jehlou. Injekční stříkačka je uzavřena pevným štítem jehly (elastomerové těsnění s polypropylenovým pouzdrem) a zarážkou pístu (butylová pryž s fluororesinovým povlakem).

Jedno balení obsahuje 4 předplněné injekční stříkačky a **vícenásobná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.**

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek RoActemra je dodáván v předplněné injekční stříkačce s ochrannou pojistkou jehly. Po vyjmutí z chladničky má být předplněná injekční stříkačka vytemperována na pokojovou teplotu (18 °C až 28 °C), je nutno vyčkat 25 až 30 minut před podáním injekce přípravku RoActemra. S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Po odstranění víčka musí být injekce podána do 5 minut, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění víčka použita do 5 minut, musíte ji zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a musí být použita nová injekční stříkačka.

Pokud po vpíchnutí jehly (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

Úplný návod na podání přípravku RoActemra v předplněné injekční stříkačce je uveden v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 25. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněném peru.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje tocilizumabum 162 mg v 0,9 ml.

RoActemra je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka imunoglobulinu podtřídy G1 (IgG1) zaměřená proti lidským rozpustným a membránovým receptorům interleukinu 6 (IL-6).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (ACTPen).

Bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek RoActemra v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován:

- k léčbě těžké, aktivní a progresivní revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů dříve neléčených methotrexátem (MTX)
- k léčbě středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří na předchozí terapii jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně nebo ji netolerovali.

U těchto pacientů se přípravek RoActemra může podávat v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra snižuje rychlost progresu kloubního poškození měřeného pomocí RTG vyšetření a zlepšuje fyzické funkce, pokud je podáván v kombinaci s methotrexátem.

Přípravek RoActemra je indikován k léčbě obrovskobuněčné artritidy (GCA) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA a/nebo GCA. Všichni pacienti léčení přípravkem RoActemra mají obdržet kartu pacienta léčeného přípravkem RoActemra. Má být posouzena vhodnost pacienta pro subkutánní použití přípravku RoActemra v domácím prostředí a pacienti mají být poučeni o tom, že v případě výskytu příznaků alergické reakce mají před podáním další dávky informovat lékaře. V případě výskytu příznaků těžké alergické reakce (viz bod 4.4) mají pacienti okamžitě vyhledat lékaře.

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jednou týdně.

O převedení pacientů z intravenózní formy přípravku RoActemra na subkutánní formu přípravku RoActemra s pevnou dávkou je k dispozici pouze omezené množství informací. Má se dodržet interval dávkování jednou týdně.

Pacienti převádění z intravenózní formy na subkutánní formu si musí první subkutánní dávku místo další plánované intravenózní dávky podat pod dohledem kvalifikovaného lékaře.

GCA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jednou týdně v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů. Po vysazení glukokortikoidů lze přípravek RoActemra použít v monoterapii.

Přípravek RoActemra v monoterapii by neměl být používán k léčbě akutních relapsů (viz bod 4.4).

Vzhledem k chronické povaze GCA se léčba delší než 52 týdnů musí řídit aktivitou onemocnění, lékařským úsudkem a rozhodnutím pacienta.

RA a GCA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Abnormální hodnoty jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3 x horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného DMARD (RA) nebo imunomodulačních přípravků (GCA), pokud je to vhodné. Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte četnost podávání přípravku RoActemra na podání každý druhý týden nebo přerušte léčbu přípravkem RoActemra, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). Léčbu znovu zahajte podáním injekce jednou týdně nebo ob týden, pokud je to klinicky vhodné.
> 3 až 5 x ULN	Přerušte léčbu přípravkem RoActemra, dokud nebude hodnota < 3 x ULN, a poté postupujte podle výše uvedených doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 x ULN. Při přetrvávajících vzestupech na > 3 x ULN (potvrzených opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4) léčbu přípravkem RoActemra ukončete.
> 5 x ULN	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli dosud léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušte podávání přípravku RoActemra. Jestliže se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, znovu začněte podávat přípravek RoActemra každý druhý týden s následným zvýšením četnosti na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Přerušte podávání přípravku RoActemra. Bude-li počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, znovu začněte podávat přípravek RoActemra každý druhý týden s následným zvýšením četnosti na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu přípravkem RoActemra.

Vynechaná dávka

Vynechá-li pacient subkutánní týdenní injekci přípravku RoActemra a neuplyne-li více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat v dalším plánovaném termínu. Vynechá-li pacient subkutánní dvoutýdenní injekci přípravku RoActemra a neuplyne-li více než 7 dnů od plánovaného termínu dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat okamžitě a další dávku v dalším plánovaném termínu.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů ve věku > 65 let není požadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku RoActemra studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů by měly být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s jaterním onemocněním nebylo podávání přípravku RoActemra studováno, proto nemůže být doporučena žádná úprava dávkování.

Pediatričtí pacienti

Bezpečnost a účinnost přípravku RoActemra pro subkutánní podání u dětí mladších 1 roku nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek RoActemra je určen k subkutánnímu podání.

Po důkladném zaškolení v aplikaci injekce si pacienti mohou přípravek RoActemra aplikovat sami, uzná-li to lékař za vhodné. Celý obsah (0,9 ml) předplněného pera má být podán formou subkutánní injekce. Doporučená místa aplikace (břícho, stehno a paže) se mají střídát a injekce nemají být nikdy aplikovány do mateřských znamének, jizev, modřin nebo míst s citlivou, zhmožděnou, zarudlou, ztvrdlou nebo porušenou kůží.

S předplněným perem se nemá třepat.

Podrobné pokyny k aplikaci léčivého přípravku RoActemra v předplněném peru jsou uvedeny v příbalové informaci, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subkutánní forma přípravku RoActemra není určena k intravenóznímu podání.

Zpětná zjistitelnost

Za účelem lepší zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků mají být název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány.

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně přípravku RoActemra byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba přípravkem RoActemra nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání přípravku RoActemra má být přerušeno až do doby, než je infekce pod kontrolou (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují užití přípravku RoActemra u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), která mohou pacienty predisponovat k infekcím.

U pacientů užívajících imunosupresiva, jako je RoActemra, k léčbě středně těžké až těžké RA nebo GCA je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilů a na známky a příznaky infekce. Pacienti mají být poučeni, aby se neprodleně obrátili na lékaře, jakmile se objeví jakékoliv známky infekce, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, všichni pacienti mají být před zahájením léčby přípravkem RoActemra vyšetřeni na přítomnost latentní tuberkulózy (TBC). Pacienti s latentní TBC mají být před zahájením léčby přípravkem RoActemra léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu a interferon gama TBC krevních testů, a to zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem RoActemra vyskytnou známky/příznaky naznačující infekci tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, chrádnutí/úbytek hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru

U biologické léčby RA byla zaznamenána reaktivace viru (např. viru hepatitidy B). Z klinických studií s přípravkem RoActemra byli pacienti, kteří měli pozitivní test na hepatitidu, vyloučeni.

Komplikace divertikulitidy

Případy divertikulární perforace jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě přípravkem RoActemra u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Přípravek RoActemra má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou intestinální ulcerace nebo divertikulitidy. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s perforací střeva.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s přípravkem RoActemra byly hlášeny závažné alergické reakce včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se objevily reakce přecitlivělosti v průběhu předchozí léčby přípravkem RoActemra, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti, musí se podávání přípravku RoActemra okamžitě přerušit, zahájit adekvátní léčba a trvale ukončit léčbu přípravkem RoActemra.

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

Léčba přípravkem RoActemra, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních aminotransferáz, proto pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo s poruchou funkce jater má být věnována zvýšená pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra podáván potenciálně hepatotoxický lék (např. MTX), bylo pozorováno zvýšení frekvence těchto elevací. V případě, že je to klinicky odůvodněno, je třeba zvážit provedení dalších jaterních testů včetně testů na bilirubin.

Při léčbě přípravkem RoActemra bylo pozorováno závažné polékové poškození jater zahrnující akutní jaterní selhání, hepatitidu a ikterus (viz bod 4.8). Závažné poškození jater se vyskytlo od 2 týdnů do více než 5 let od zahájení léčby přípravkem RoActemra. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$ má být věnována zvýšená pozornost. U pacientů s výchozími hodnotami ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ není léčba doporučena.

U pacientů s RA a GCA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání přípravku RoActemra, na základě hladin transamináz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při zvýšení ALT nebo AST $> 3 \times \text{ULN}$ musí být léčba přípravkem RoActemra přerušena.

Hematologické odchylky

Při léčbě přípravkem RoActemra 8 mg/kg k intravenóznímu podání v kombinaci s MTX byl pozorován pokles počtu neutrofilů a trombocytů (viz bod 4.8). U pacientů, kteří byli předtím léčeni antagonistou TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

U pacientů, kteří nebyli dosud léčeni přípravkem RoActemra a u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/l$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem RoActemra u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), má jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\mu l$, se nedoporučuje pokračovat v léčbě.

Těžká neutropenie může být spojena se zvýšeným rizikem závažných infekcí, ačkoliv zřejmá spojitost mezi snížením počtu neutrofilů a výskytem závažných infekcí nebyla doposud v klinických studiích s přípravkem RoActemra zjištěna.

Počet neutrofilů a trombocytů u pacientů s RA a GCA má být monitorován 4 až 8 týdnů po zahájení léčby, a poté podle běžné klinické praxe. Doporučené úpravy dávkování na základě ANC a počtu trombocytů jsou uvedeny v bodě 4.2.

Lipidové parametry

U pacientů léčených přípravkem RoActemra bylo pozorováno zvýšení lipidových parametrů včetně hladiny celkového cholesterolu, lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL), lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL) a triglyceridů (viz bod 4.8). U většiny pacientů, kteří odpověděli na léčbu hypolipidemiky, nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu ani zvýšení celkového cholesterolu.

U pacientů s RA a GCA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem RoActemra. Pacienti mají být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy

Lékař má věnovat pozornost příznakům, které by mohly naznačovat nový nástup centrální demyelinizační poruchy. Potenciál přípravku RoActemra pro rozvoj centrální demyelinizace není dosud znám.

Malignity

U pacientů s RA je riziko maligního onemocnění zvýšené. Riziko malignity mohou zvyšovat i imunomodulační léčivé přípravky.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání přípravku RoActemra aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA, kteří byli léčeni přípravkem RoActemra a MTX, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze MTX. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zvláště starší pacienti, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby přípravkem RoActemra. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby přípravkem RoActemra má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a mají být standardně vyšetřováni pro jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie).

Kombinace s antagonisty TNF

S použitím přípravku RoActemra spolu s antagonisty TNF nebo jinou biologickou léčbou RA nejsou žádné zkušenosti. Používání přípravku RoActemra spolu s jinými biologickými přípravky se nedoporučuje.

GCA

Přípravek RoActemra nemá být používán k monoterapii akutních relapsů, protože účinnost za těchto podmínek nebyla prokázána. Mají být podány glukokortikoidy podle úsudku lékaře a doporučení pro praxi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podání jednorázové dávky přípravku RoActemra 10 mg/kg s MTX v dávce 10 – 25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance přípravku RoActemra u pacientů s RA. U pacientů s GCA nebyl zjištěn žádný účinek kumulativní dávky kortikosteroidů na expozici přípravku RoActemra.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 ale může být reverzibilní, pokud je k terapii přidán silný cytokinový inhibitor, jako je například přípravek RoActemra.

V *in vitro* studiích s kulturami lidských hepatocytů bylo prokázáno, že IL-6 způsobuje redukci exprese enzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4. Přípravek RoActemra expresi těchto enzymů normalizuje.

Ve studii u pacientů s RA hladiny simvastatinu (CYP3A4) po jedné dávce přípravku RoActemra poklesly za týden o 57 % k hodnotám podobným nebo lehce vyšším, než je pozorováno u zdravých subjektů.

Při zahájení nebo ukončení terapie přípravkem RoActemra mají být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason, (s možným abstinenčním syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů), atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenpropion, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny), pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu eliminace ($t_{1/2}$) mohou účinky přípravku RoActemra na aktivitu enzymů CYP450 přetrvávat i několik týdnů po ukončení terapie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku RoActemra těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly zvýšené riziko spontánního potratu / embryo-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek RoActemra nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je přípravek RoActemra vylučován do lidského mateřského mléka. Vylučování přípravku RoActemra do mléka u zvířat nebylo studováno. Při rozhodování, zda pokračovat v kojení / přerušit kojení nebo pokračovat v léčbě/ přerušit léčbu přípravkem RoActemra, je nutné vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem RoActemra pro matku.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby přípravkem RoActemra na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek RoActemra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závratě).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil byl stanoven u 4 158 pacientů užívajících přípravek RoActemra v klinických hodnoceních; většina z nich se účastnila studií RA (n = 4 009) a zbývající údaje pocházejí ze studií GCA (n = 149). Bezpečnostní profil přípravku RoActemra v těchto indikacích zůstává podobný a nediferencovaný.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patřily infekce horních cest dýchacích, zánět nosohltanu, bolest hlavy, hypertenze a zvýšená ALT.

K nejzávažnějším nežádoucím účinkům patřily závažné infekce, komplikace divertikulitidy a hypersenzitivní reakce.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky z klinických studií s přípravkem RoActemra a/nebo v době po uvedení přípravku na trh jsou na základě spontánních hlášení, kazuistik a případů z neintervenčních studií uvedeny v tabulce 1 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($> 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů léčených přípravkem RoActemra

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie neutropenie, hypofibrinogenemie		
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy oka		Zánět spojivek		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, vředy v ústní dutině, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, hypersenzitivní reakce, reakce v místě vpichu		
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Vyšetření		Zvýšení jaterních aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Cévní poruchy		Hypertenze		

* Včetně zvýšených hodnot zjištěných v rámci běžného laboratorního sledování (viz text níže)

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

³ Tento nežádoucí účinek byl identifikován v rámci sledování v době po uvedení na trh, nebyl ale pozorován v kontrolovaných klinických hodnoceních. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických hodnoceních.

Subkutánní podání

RA

Bezpečnost přípravku RoActemra při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojitě zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla non-inferitní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku RoActemra v dávce 162 mg podaného jednou týdně versus 8 mg/kg intravenózně u 1 262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Bezpečnost a imunogenita pozorované u přípravku RoActemra podávaného subkutánně byly shodné se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra podávaného intravenózně a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1). Byla pozorována vyšší četnost reakcí v místě vpichu injekce u subkutánního ramene v porovnání se subkutánní injekcí s placebem v intravenózním rameni.

Reakce v místě vpichu

Během 6měsíční kontrolované části studie SC-I byla četnost reakcí v místě vpichu injekce 10,1 % (64/631) u týdenních subkutánních injekcí přípravku RoActemra a 2,4 % (15/631) u týdenních subkutánních injekcí placeba (intravenózní skupina). Reakce v místě vpichu injekce (zahrnující erytém, pruritus, bolest, hematom) byly lehké až středně těžké. Většina vymizela bez léčby a u nikoho nebylo třeba vysazení přípravku.

Imunogenita

V 6měsíční kontrolované části studie SC-I byly u celkového počtu 625 pacientů léčených přípravkem RoActemra s týdenní dávkou 162 mg testovány protilátky proti přípravku RoActemra. U pěti pacientů (0,8 %) se vytvořily pozitivní protilátky proti přípravku RoActemra; všichni tito pacienti vytvářeli neutralizační protilátky proti přípravku RoActemra. Jeden pacient (0,2 %) byl pozitivně testován na izotyp IgE.

V 6měsíční kontrolované části studie SC-II byly u celkového počtu 434 pacientů léčených přípravkem RoActemra s dávkou 162 mg každé dva týdny testovány protilátky proti přípravku RoActemra. U sedmi pacientů (1,6 %) se vytvořily pozitivní protilátky proti přípravku RoActemra; u šesti z nich (1,4 %) se vytvořily neutralizační protilátky proti přípravku RoActemra. Čtyři pacienti (0,9 %) byli pozitivně testováni na izotyp IgE.

Nebyla pozorována žádná korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Hematologické odchylky:

Neutrofily

Během rutinních laboratorních kontrol v rámci 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I došlo u 2,9 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně k poklesu počtu neutrofilů pod $10 \times 10^9/l$.

Neexistují žádné přímé důkazy o vztahu mezi snížením počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ a výskytem závažných infekcí.

Trombocyty

Během rutinních laboratorních kontrol v rámci 6měsíční klinické studie přípravku RoActemra SC-I nedošlo u žádného pacienta dostávajícího subkutánní dávku jednou týdně k poklesu počtu trombocytů $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

Během rutinních laboratorních kontrol v rámci 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I bylo zjištěno zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 6,5 % pacientů a zvýšení AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 1,4 % pacientů při subkutánních dávkách jednou týdně.

Lipidové parametry

Během rutinních laboratorních kontrol v rámci 6měsíční kontrolované klinické studie přípravku RoActemra SC-I bylo u 19 % pacientů zjištěno trvalé zvýšení celkového cholesterolu $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), přičemž u 9 % pacientů došlo k trvalému zvýšení LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) při subkutánních dávkách jednou týdně.

GCA (subkutánní podání)

Bezpečnost přípravku RoActemra při subkutánním podání byla hodnocena v jedné studii fáze III (WA28119) s 251 pacienty s GCA. Během 12měsíční dvojité zaslepené, placebem kontrolované fáze studie byla celková expozice přípravku RoActemra 138,5 pacientoroků. Celkový bezpečnostní profil ve skupinách léčených přípravkem RoActemra byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra (viz tabulka 1).

Infekce

Výskyt infekcí / závažných infekcí byl vyvážen ve skupině s přípravkem RoActemra jednou týdně (200,2/9,7 příhod na 100 pacientoroků) vs. placebo plus 26týdenní postupné vysazování prednisonu (156,0/4,2 příhod na 100 pacientoroků) a placebo plus 52týdenní postupné vysazování (210,2/12,5 příhod na 100 pacientoroků).

Reakce v místě vpichu

Ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně hlásilo celkem 6 % (6/100) pacientů nežádoucí účinek v místě vpichu subkutánní injekce. Žádná reakce v místě vpichu nebyla hlášena jako závažná nežádoucí příhoda ani nevyžadovala vysazení léčby.

Imunogenita

U jednoho pacienta (1,1 %, 1/95) ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně došlo k tvorbě pozitivních neutralizačních protilátek proti přípravku RoActemra, i když se nejednalo o izotyp IgE. U pacienta nedošlo k rozvoji hypersenzitivní reakce ani reakce v místě vpichu.

Hematologické odchylky:

Neutrofily

Během laboratorních měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra došlo u 4 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$. Ve skupinách s placebem plus postupně vysazovaným prednisonem k poklesu nedošlo.

Trombocyty

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra byl u jednoho pacienta (1 %, 1/100) ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně zjištěn jednorázový přechodný pokles počtu trombocytů na $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, který nebyl spojen s krvácením. Ve skupinách s placebem plus postupně vysazovaným prednisonem k poklesu pod $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ nedošlo.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra bylo u 3 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně zjištěno zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ve srovnání se 2 % pacientů ve skupině s placebem plus 52týdenním postupným vysazováním prednisonu a se žádným pacientem ve skupině s placebem plus 26týdenním postupným vysazováním prednisonu. Ke zvýšení AST $> 3 \times \text{ULN}$ došlo u 1 % pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s 0 % pacientů v obou skupinách s placebem plus postupným vysazováním prednisonu.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíčního kontrolovaného klinického hodnocení přípravku RoActemra bylo u 34 % pacientů zjištěno trvalé zvýšení celkového cholesterolu $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), z nichž 15 % s trvalým zvýšením LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) patřilo do skupiny s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně.

Intravenózní podání

RA

Bezpečnost přípravku RoActemra byla hodnocena ve 4 placebem kontrolovaných studiích (studie II, III, IV a V), 1 aktivní MTX kontrolované studii (studie I) a v jejich prodloužených fázích (viz bod 5.1).

Ve 4 studiích trvalo dvojité zaslepené, kontrolované období léčby 6 měsíců (studie I, III, IV a V) a v jedné studii trvalo až 2 roky (studie II). V těchto dvojitě zaslepených, kontrolovaných studiích dostávalo 774 pacientů přípravek RoActemra v dávce 4 mg/kg v kombinaci s MTX, 1 870 pacientů dostávalo přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX nebo jinými DMARD a 288 pacientů dostávalo přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Soubor dlouhodobé expozice zahrnuje všechny pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku přípravku RoActemra buď v období dvojitě zaslepené, kontrolované části, nebo v otevřené prodloužené fázi těchto studií. Z celkem 4 009 pacientů v tomto souboru dostávalo 3 577 pacientů léčbu po dobu alespoň 6 měsíců, 3 296 pacientů po dobu alespoň 1 roku, 2 806 pacientů po dobu alespoň 2 let a 1 222 pacientů po dobu 3 let.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání přípravku RoActemra 8 mg/kg spolu s DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při podávání přípravku RoActemra 108 příhod na 100 pacientoroků.

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet závažných infekcí zaznamenaných při podávání přípravku RoActemra 8 mg/kg spolu s DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 3,9 příhodami na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků ve skupině s přípravkem RoActemra a 1,5 příhody na 100 pacientoroků ve skupině s MTX.

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí (bakteriální, virové a mykotické) 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Hlášené závažné infekce, některé fatální, zahrnovaly aktivní tuberkulózu, která se může projevit jako intrapulmonární nebo extrapulmonární onemocnění,

invazivní plicní infekce včetně kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a infekci pneumocystis jirovecii, pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly hlášeny i případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich končily fatálně.

Gastrointestinální perforace

Při léčbě přípravkem RoActemra byl v průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,26 příhod na 100 pacientoroků. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt gastrointestinálních perforací 0,28 příhod na 100 pacientoroků. Hlášené gastrointestinální perforace při léčbě přípravkem RoActemra zahrnovaly především komplikace divertikulitidy včetně generalizované purulentní peritonitidy, perforace dolní části trávicího ústrojí, píštěle a abscesy.

Reakce na infuzi

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí (vybrané příhody se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD a u 5,1 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; příhody zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Počet anafylaktických reakcí (objevujících se celkem u 8 ze 4 009 pacientů, 0,2 %) byl několikanásobně vyšší u dávky 4 mg/kg v porovnání s 8 mg/kg. Klinicky významná reakce přecitlivělosti spojená s podáváním přípravku RoActemra a vyžadující přerušeni léčby byla zaznamenaná celkem u 56 ze 4 009 pacientů (1,4 %) léčených přípravkem RoActemra během kontrolovaných a otevřených klinických studií. Tyto reakce byly obvykle pozorovány během druhé až páté infuze přípravku RoActemra (viz bod 4.4). Po udělení registrace byla během intravenózní léčby přípravkem RoActemra hlášena fatální anafylaktická reakce (viz bod 4.4).

Imunogenita

Celkový počet 2 876 pacientů byl testován na protilátky proti přípravku RoActemra v 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích. U 6 ze 46 pacientů (1,6 %), u kterých se vytvořily protilátky proti přípravku RoActemra, došlo k významné reakci z přecitlivělosti, která u 5 z nich vedla k trvalému ukončení léčby. U 30 pacientů (1,1 %) se vytvořily neutralizační protilátky.

Hematologické odchylky:

Neutrofily

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ vyskytl u 3,4 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání s výskytem u < 0,1 % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC < $1 \times 10^9/l$, se tak stalo v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ byl hlášen u 0,3 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu neutrofilů stejné jako během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Trombocyty

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/l$ vyskytl u 1,7 % pacientů dostávajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání

s výskytem u < 1% pacientů dostávajících placebo v kombinaci s DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu trombocytů stejné jako během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno přechodné zvýšení ALT/AST > 3 x ULN u 2,1 % pacientů užívajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg v porovnání se 4,9 % pacientů užívajících MTX a 6,5 % pacientů užívajících přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů užívajících placebo s DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léků (např. MTX) k přípravku RoActemra podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST > 5 x ULN byly pozorovány u 0,7 % pacientů užívajících přípravek RoActemra v monoterapii a u 1,4 % pacientů užívajících přípravek RoActemra v kombinaci s DMARD, u většiny z nich byla léčba přípravkem RoActemra trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolní fáze byla v rámci rutinního laboratorního vyšetření zjištěna incidence nepřímého bilirubinu vyššího než ULN u 6,2 % pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg + DMARD. Celkem u 5,8 % pacientů bylo zaznamenáno zvýšení nepřímého bilirubinu na > 1 až 2 x ULN a 0,4 % pacientů mělo zvýšení na > 2 x ULN.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací ALT/AST stejné jako během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Lipidové parametry

Zvýšení hodnot lipidových parametrů, jako je celkový cholesterol, triglyceridy, LDL cholesterol a/nebo HDL cholesterol, bylo v průběhu 6měsíčních kontrolovaných studií hlášeno často. V rámci běžných laboratorních kontrol bylo zjištěno, že přibližně u 24 % pacientů, kteří v klinických studiích dostávali přípravek RoActemra, došlo k trvalému zvýšení hodnot celkového cholesterolu na $\geq 6,2$ mmol/l, přičemž u 15 % pacientů došlo k trvalému zvýšení hodnot LDL na $\geq 4,1$ mmol/l. Zvýšené lipidové parametry odpovíděly na léčbu hypolipidemiky.

V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence elevací lipidových parametrů stejné jako během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Malignity

Klinická data nejsou dostatečná k určení potenciální incidence malignit po expozici přípravku RoActemra. V současnosti probíhají dlouhodobá bezpečnostní hodnocení.

Kožní reakce

V postmarketingovém sledování byl vzácně hlášen výskyt Stevensova-Johnsonova syndromu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o předávkování přípravkem RoActemra. Jeden případ náhodného předávkování byl zaznamenán u pacienta s mnohočetným myelomem, který dostal jednorázovou dávku 40 mg/kg podanou intravenózně. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

U zdravých dobrovolníků, kteří dostávali jednorázové dávky až do 28 mg/kg, nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky; byla zjištěna pouze neutropenie limitující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu; ATC kód: L04AC07.

Mechanismus účinku

Přípravek RoActemra se váže specificky jak na rozpustné, tak na membránové receptory IL-6 (sIL-6R a mL-6R). Přípravek RoActemra prokazatelně blokuje přenos signálů zprostředkovaných sIL-6R a mL-6R. IL-6 je pleiotropní prozánětlivý cytokin produkovaný různými typy buněk včetně T a B-buněk, monocytů a fibroblastů. IL-6 se účastní rozličných fyziologických procesů, jako je aktivace T-buněk, indukce sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy jaterních proteinů akutní fáze a stimulace krvetvorby. IL-6 se podílí na patogenezi onemocnění včetně zánětlivých onemocnění, osteoporózy a neoplazmat.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích RA s přípravkem RoActemra byl pozorován rychlý pokles CRP, sedimentace erytrocytů (FW), sérového amyloidu A (SAA) a fibrinogenu. V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba přípravkem RoActemra spojena s poklesem počtu trombocytů k normálním hodnotám. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Přípravek RoActemra snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U pacientů léčených přípravkem RoActemra byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

V klinické studii WA28119 s GCA byly zjištěny podobné rychlé poklesy CRP a FW spolu s mírným zvýšením střední barevné koncentrace (MCHC). U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván přípravek RoActemra v dávkách od 2 do 28 mg/kg intravenózně v dávkách od 81 do 162 mg subkutánně, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám 2 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce. Pacienti s RA a GCA po podání přípravku RoActemra vykazují shodné (se zdravými jedinci) snížení absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Subkutánní podání

RA

Klinická účinnost

Účinnost subkutánně podávaného přípravku RoActemra na zmírnění známek a příznaků RA a radiografickou odpověď byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojitě zaslepených, kontrolovaných, multicentrických studiích. Pro studii I (SC-I) byli vhodní pacienti ve věku > 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 4 bolestivé a 4 oteklé klouby na začátku léčby. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Pro studii II (SC-II) byli vhodní pacienti ve věku > 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů na začátku léčby.

Převedením z intravenózní dávky 8 mg/kg jednou za 4 týdny na subkutánní dávku 162 mg jednou týdně se změní expozice pacienta. Míra se liší podle tělesné hmotnosti pacienta (zvýšení u pacientů s nižší hmotností a snížení u pacientů s vyšší hmotností), ale klinický výsledek je v souladu s výsledky pozorovanými u pacientů léčených intravenózně.

Klinická odpověď

Studie SC-I hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na stávající revmatologickou terapii včetně jednoho nebo více DMARD, přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Ve studii SC-I bylo

1 262 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 do skupiny s přípravkem RoActemra v dávce 162 mg podávané subkutánně každý týden nebo do skupiny s přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg podávané intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primárním cílem studie byl rozdíl v procentu pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 v týdnu 24. Výsledky studie SC-I uvádí tabulka 2.

Tabulka 2. Odpovědi dle ACR ve studii SC-I (% pacientů) v týdnu 24

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg každý týden + DMARD n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + DMARD n = 537
ACR 20 týden 24	69,4 %	73,4 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 týden 24	47,0 %	48,6 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 týden 24	24,0 %	27,9 %
Vážený rozdíl (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ - tocilizumab

a - nemocní léčeni dle protokolu (PPP)

Pacienti ve studii SC-I měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28) 6,6 v subkutánním rameni a 6,7 v intravenózním rameni. V týdnu 24 bylo u pacientů v obou ramenech zjištěno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,5 oproti skóre před začátkem léčby a srovnatelné zastoupení pacientů, kteří dosáhli klinické remise (DAS28 < 2,6), v subkutánním rameni (38,4 %) a v intravenózním rameni (36,9 %).

Radiografická odpověď

Radiografická odpověď na subkutánní podání přípravku RoActemra byla hodnocena ve dvojitě zaslepené, kontrolované, multicentrické studii u pacientů s aktivní RA (SC-II). Studie SC-II hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na stávající revmatologickou terapii včetně jednoho nebo více DMARD, přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Pro studii byli vhodní pacienti ve věku > 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů na začátku léčby. Ve studii SC-II bylo 656 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 do skupiny s přípravkem RoActemra v dávce 162 mg podávané subkutánně každý týden nebo do skupiny s placebem v kombinaci s nebiologickými DMARD.

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou oproti výchozí hodnotě celkového Sharpova skóre modifikovaného podle van der Heijdeové (mTSS). V týdnu 24 byla prokázána významně nižší radiografická progresse strukturálního poškození kloubů u pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně v porovnání s placebem (průměrné mTSS 0,62 vs. 1,23; p = 0,0149 (van Elteren)). Tyto výsledky odpovídají výsledkům pro pacienty léčené přípravkem RoActemra podávaným intravenózně.

V týdnu 24 ve studii SC-II byly odpovědi pacientů léčených přípravkem RoActemra podávaným subkutánně každý druhý týden ACR 20 60,9 %, ACR 50 39,8 % a ACR 70 19,7 % oproti ACR 20 31,5 %, ACR 50 12,3 % a ACR 70 5,0 % pro placebo. Průměrné hodnoty DAS28 na začátku léčby byly 6,7 v subkutánním rameni a 6,6 v rameni s placebem. V týdnu 24 bylo zjištěno výrazné snížení DAS28 oproti hodnotám na začátku léčby, a to o 3,1 v subkutánním rameni a o 1,7 v rameni s placebem.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Ve studii SC-I bylo průměrné snížení HAQ-DI 0,6 od začátku léčby až do týdne 24 v obou ramenech, subkutánním i intravenózním. Zastoupení pacientů, kteří dosáhli klinicky relevantního zlepšení

HAQ-DI v týdnu 24 (změna od začátku léčby $\geq 0,3$ jednotek), bylo také srovnatelné v subkutánním rameni (65,2 %) a intravenózním rameni (67,4 %) a vážený rozdíl v zastoupení byl -2,3 % (95% CI 8,1; 3,4). U SF-36 byla průměrná změna od začátku léčby do týdne 24 6,22 v subkutánním rameni a 6,54 v intravenózním rameni a fyzické složky skóre v subkutánním rameni (9,49) a intravenózním rameni (9,65) byly také podobné.

Ve studii SC-II bylo průměrné snížení HAQ-DI v týdnu 24 od začátku léčby výrazně vyšší u pacientů léčených přípravkem RoActemra podávaným subkutánně každý druhý týden (0,4) v porovnání s placebem (0,3). Zastoupení pacientů, kteří dosáhli klinicky relevantního zlepšení HAQ-DI v týdnu 24 (změna od začátku léčby $\geq 0,3$ jednotek) bylo vyšší u přípravku RoActemra podávaným subkutánně každý druhý týden (58 %) v porovnání s placebem (46,8 %). SF-36 (průměrná změna psychických a fyzických složek skóre) bylo výrazně vyšší u skupiny se subkutánním přípravkem RoActemra (6,5 a 5,3) než u skupiny s placebem (3,8 a 2,9).

GCA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

Studie WA28119 byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie superiority fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost přípravku RoActemra u pacientů s GCA.

Do studie bylo zařazeno 251 pacientů s novou nebo relabující GCA, kteří byli vždy zařazeni do jednoho ze čtyř léčebných ramen. Studie se skládala z 52týdenního zaslepeného období (část 1) a následujícího 104týdenního otevřeného prodlužovacího období (část 2). Část 2 měla za účel popsat dlouhodobou bezpečnost a udržení účinnosti po 52týdenní léčbě přípravkem RoActemra, prozkoumat výskyt relapsu a potřebu přípravku RoActemra po 52 týdnech a získat informace o možném dlouhodobém steroidy šetřícím účinku přípravku RoActemra.

Porovnávaly se dvě dávky přípravku RoActemra podávaného subkutánně (162 mg jednou týdně a 162 mg každé dva týdny) a dvě různé kontrolní skupiny s placebem randomizované v poměru 2 : 1 : 1 : 1.

Všem pacientům byla poskytnuta základní léčba glukokortikoidem (prednisonem). Obě skupiny s přípravkem RoActemra a jedna skupina s placebem absolvovaly předem stanovený režim postupného vysazení prednisonu během 26 týdnů, zatímco druhá skupina s placebem absolvovala předem stanovený režim postupného vysazení prednisonu během 52 týdnů, aby se více přiblížila standardní praxi.

Délka léčby glukokortikoidy během vstupních vyšetření a před zahájením léčby přípravkem RoActemra (nebo podávání placebo) byla podobná ve všech 4 léčebných skupinách (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Délka léčby kortikosteroidy během vstupního období ve studii WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison	RoActemra 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison	RoActemra 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison
	n = 50	n = 51	n = 100	n = 49
Délka trvání (dny)				
Průměr (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

Primární cílový parametr účinnosti hodnocený na základě zastoupení pacientů, u kterých bylo bez steroidů dosaženo trvalé remise v týdnu 52 na přípravku RoActemra plus 26 týdnů postupně

vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonem, byl dosažen (tabulka 4).

Hlavní sekundární cílový parametr účinnosti, který také vycházel ze zastoupení pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé remise v týdnu 52 na tocilizumabu plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaném prednisonem, byl také dosažen (tabulka 4).

Byl zjištěn statisticky významný superiority účinek přípravku RoActemra ve srovnání s placebem z hlediska dosažení trvalé remise bez steroidů v týdnu 52 na přípravku RoActemra plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaném prednisonem.

Zastoupení pacientů, u kterých byla dosažena trvalá remise v týdnu 52, je uvedeno v tabulce 4.

Sekundární cílové parametry

Hodnocení doby do prvního relapsu GCA prokázalo významně nižší riziko relapsu ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem a placebem plus 52 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem a ve skupině s přípravkem RoActemra podávaným subkutánně každé dva týdny ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (při srovnání s hladinou významnosti 0,01). Přípravek RoActemra podávaný subkutánně v dávce jednou týdně dále vedl ke klinicky smysluplnému snížení rizika relapsu ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem u pacientů, kteří byli do studie zařazeni s relabující GCA, i u pacientů s novou GCA (tabulka 4).

Kumulativní dávka glukokortikoidu

Kumulativní dávka prednisonu v týdnu 52 byla významně nižší v obou skupinách s přípravkem RoActemra než v obou skupinách s placebem (tabulka 3). V samostatné analýze pacientů, kteří dostali záchranný prednison k léčbě relapsu GCA během prvních 52 týdnů, se kumulativní dávka prednisonu výrazně lišila. Medián dávek pro pacienty se záchrannou léčbou ve skupině s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny byl 3 129,75 mg, resp. 3 847 mg. Obě hodnoty byly značně nižší než ve skupině s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (4 023,5 mg) a s placebem plus 52 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem (5 389,5 mg).

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ze studie WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	RoActemra 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	RoActemra 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Primární cílový parametr				
****Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Hlavní sekundární cílový parametr				
Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %* (10,41; 60,41)
Ostatní sekundární cílové parametry				
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg)				
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Výzkumné cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů v týdnu 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Průměr (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (mez významnosti pro primární a hlavní sekundární testy superiority)

*** Deskriptivní hodnota p < 0,005

**** **Relaps: recidivující příznaky nebo symptomy GCA a/nebo FW ≥ 30 mm/h** – nutné zvýšení požadované dávky prednisonu

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

Trvalá remise: remise od týdne 12 do týdne 52 – pacienti musí dodržovat protokolem definované postupné vysazování prednisonu

¹ Analýza doby (ve dnech) od klinické remise do prvního relapsu

² Ke stanovení hodnot p se použila van Elterenova analýza neparametrických dat

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A - neuplatňuje se

HR - poměr rizik

CI - interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

Ve studii WA28119 byly výsledky SF-36 rozděleny na souhrnná skóre fyzické složky (physical component score, PCS) a duševní složky (mental component score, MCS). Průměrná změna PCS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla vyšší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách

s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (4,10, resp. 2,76) než v obou skupinách s placebem (placebo plus 26 týdnů -0,28, placebo plus 52 týdnů -1,49), ačkoliv statisticky významný rozdíl ($p = 0,0024$) byl prokázán pouze při srovnání skupiny s přípravkem RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32). Průměrná změna MCS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla u obou skupin s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (7,28, resp. 6,12) vyšší než u skupiny s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison (2,84), ačkoliv se nejednalo o statisticky významné rozdíly ($p = 0,0252$ pro dávku jednou týdně, $p = 0,1468$ pro dávku každé dva týdny), a podobná jako u skupiny s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison (6,67).

Globální hodnocení pacienta (PGA) bylo provedeno pomocí vizuální analogové škály (VAS) 0 - 100 mm. Střední změna PGA VAS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla nižší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách s přípravkem RoActemra jednou týdně a každé dva týdny (-19,0, resp. -25,3) než v obou skupinách s placebem (placebo plus 26 týdnů -3,4, placebo plus 52 týdnů -7,2), ačkoliv statisticky významný rozdíl byl prokázán pouze při srovnání skupiny s přípravkem RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison s placebem (placebo plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison $p = 0,0059$ a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaný prednison $p = 0,0081$).

Pro všechny skupiny byly stanoveny změny skóre FACIT-Fatigue z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52. Průměrné hodnoty (SD) změn skóre byly následující: přípravek RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů 5,61 (10,115), přípravek RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů 1,81 (8,836), placebo plus 26 týdnů 0,26 (10,702) a placebo plus 52 týdnů -1,63 (6,753).

Změna skóre EQ5D z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla 0,10 (0,198) pro přípravek RoActemra jednou týdně plus 26 týdnů, 0,05 (0,215) pro přípravek RoActemra každé dva týdny plus 26 týdnů, 0,07 (0,293) pro placebo plus 26 týdnů a -0,02 (0,159) pro placebo plus 52 týdnů.

Vyšší skóre odpovídají zlepšení skóre FACIT-Fatigue i EQ5D.

Intravenózní podání

RA

Klinická účinnost

Účinnost přípravku RoActemra na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích. Studie I-V zahrnovaly pacienty ve věku ≥ 18 let s aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii American College of Rheumatology (ACR), kteří měli alespoň 8 bolestivých a 6 oteklých kloubů v úvodu léčby.

Ve studii I byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl přípravek RoActemra podáván intravenózně každé čtyři týdny v dalším DMARD proti placebo a dalším DMARD. Primárním cílem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 v týdnu 24.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 týdnů před randomizací léčeni MTX a kteří nepřerušili předchozí léčbu MTX z důvodu klinicky závažných toxických nežádoucích účinků nebo nedostatečné klinické odpovědi. Většina pacientů (67 %) nebyla nikdy léčena MTX. Dávky 8 mg/kg přípravku RoActemra byly podávány každé čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván každý týden MTX (dávka titrovaná od 7,5 mg až k maximální dávce 20 mg týdně po dobu 8 týdnů).

Studie II - dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 - hodnotila 1 196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Pacienti dostávali každé čtyři týdny přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepenou terapii po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg. 86 %

pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo v otevřené fázi léčby přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 v týdnu 24. Koprimaryními cíli byly prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí v týdnu 52 a týdnu 104.

Studie III hodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Pacienti dostávali každé čtyři týdny přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1 220 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na stávající revmatologickou terapii včetně jednoho nebo více DMARD. Pacienti dostávali každé čtyři týdny přípravek RoActemra v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní dávkou DMARD.

Studie V hodnotila 499 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu jedním nebo více antagonisty TNF nebo kteří takovou léčbu netolerovali. Léčba antagonisty TNF byla ukončena před randomizací. Pacienti dostávali každé čtyři týdny přípravek RoActemra v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší míru odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 5). Ve studii I byla prokázána superiorita přípravku RoActemra v dávce 8 mg/kg proti aktivní kontrolní skupině s MTX.

Léčebný účinek na pacienty byl podobný nezávisle na stavu revmatoidního faktoru, věku, pohlaví, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Nástup účinku byl rychlý (již v týdnu 2) a míra odpovědi se během léčby zlepšovala. Trvajících odpověď byla zjištěna ještě po 3 letech v otevřených prodloužených fázích studií I - V.

U pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg bylo významné zlepšení zaznamenáno ve všech jednotlivých složkách odpovědi ACR včetně počtu bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení stavu pacientem i lékařem, skóre indexu disability, hodnocení bolesti a CRP v porovnání s pacienty dostávajícími placebo spolu s MTX nebo dalšími DMARD ve všech studiích.

Pacienti ve studiích I - V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity onemocnění (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientů léčených přípravkem RoActemra bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 - 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 - 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří v týdnu 24 dosáhli klinické remise onemocnění podle DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených přípravkem RoActemra (28 - 34 %) v porovnání s 1 - 12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 v týdnu 104 v porovnání se 48 % pacientů v týdnu 52 a 33 % pacientů v týdnu 24.

Ve společných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 významně vyšší (59 % vs. 50 %, 37 % vs. 27 %, 18 % vs. 11 %) ve prospěch skupiny s přípravkem RoActemra 8 mg/kg s DMARD v porovnání se skupinou s přípravkem RoActemra 4 mg/kg s DMARD ($p < 0,03$). Podobně procento pacientů dosahujících remise onemocnění (DAS28 < 2,6) bylo významně vyšší (31 % vs. 16 %) u pacientů léčených přípravkem RoActemra 8 mg/kg s DMARD než u pacientů léčených přípravkem RoActemra 4 mg/kg s DMARD ($p < 0,0001$).

Tabulka 5. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placeba / MTX / DMARD (% pacientů)

Týden	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie 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 = 28 4	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 - methotrexát

PBO - placebo

DMARD - chorobu modifikující antirevmatikum

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

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

Významná klinická odpověď

Po 2 letech léčby přípravkem RoActemra s MTX dosáhlo 14 % pacientů významné klinické odpovědi (udržení odpovědi podle ACR 70 po dobu 24 týdnů nebo déle).

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharpova skóre a jeho složek (skóre eroze a skóre zúžení kloubní štěrbiny). U pacientů ve skupině s přípravkem RoActemra v porovnání s kontrolní skupinou byla prokázána významně nižší radiografická progresse strukturálního poškození kloubů (tabulka 6).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresse strukturálního poškození kloubu ve skupině s přípravkem RoActemra a MTX udržena i v druhém roce léčby. Průměrná změna v týdnu 104 oproti výchozí hodnotě Genantovy modifikace celkového Sharpova skóre významně nižší u pacientů randomizovaných do skupiny s přípravkem RoActemra v dávce 8 mg/kg a MTX ($p < 0,0001$) v porovnání s pacienty, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem a MTX.

Tabulka 6. Průměrné radiografické změny po 52 týdnech ve studii II

	PBO + MTX (+ TCZ od týdne 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Genantova modifikace celkového Sharpova skóre	1,13	0,29*
Skóre eroze	0,71	0,17*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - placebo

MTX - methotrexát

TCZ - tocilizumab

JSN - zúžení kloubní štěrbiny

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

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

Po 1 roce léčby přípravkem RoActemra a MTX nevykazovalo 85 % pacientů (n = 348) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, definovanou jako změna celkového Sharpova skóre rovná 0 nebo nižší, v porovnání se 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX (n = 290) ($p \leq 0,001$).

Výsledky zůstaly konzistentní i po 2 letech léčby (83 %, n = 353). Devadesát tři procent (93 %, n = 271) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi týdnem 52 a týdnem 104.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení přípravkem RoActemra zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti - Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI; zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených přípravkem RoActemra v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V týdnu 52 byla průměrná změna HAQ-DI -0,58 ve skupině s přípravkem RoActemra 8 mg/kg a MTX ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s přípravkem RoActemra 8 mg/kg a MTX udržena i v týdnu 104 (-0,61).

Hladiny hemoglobinu

Statisticky významná zlepšení hladin hemoglobinu byla pozorována u přípravku RoActemra v porovnání s tradičními DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly v týdnu 2 a během následujících 24 týdnů zůstávaly na normálních hodnotách.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojité zaslepená studie porovnávající monoterapii přípravkem RoActemra s monoterapií adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s přípravkem RoActemra dostávali intravenózní (i.v.) infuzi přípravku RoActemra (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a i.v. infuzi placeba každé 4 týdny.

Byl zjištěn statisticky významný superiority účinek léčby přípravkem RoActemra oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do týdne 24 léčby měřenou pomocí primárního cílového parametru změny DAS28 a všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	ADA + placebo (s.c.) n = 163	Hodnota p ^(a)
Primární cílový parametr - průměrná změna oproti výchozí hodnotě v týdnu 24			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundární cílové parametry - pacienti s odpovědí na léčbu v týdnu 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
Odpověď dle ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpověď dle ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpověď dle ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a Hodnota p je upravena podle oblasti a trvání RA u všech cílových parametrů a dále pro výchozí hodnoty u všech spojitých cílových parametrů.

^b Chybějící data byla dopočtena na základě dat pacientů bez odpovědi. Ke kontrole multiplicit byla použita Holmova metoda s korekcí podle Bonferroniho.

Celkový klinický profil nežádoucích účinků přípravku RoActemra a adalimumabu byl podobný. Zastoupení pacientů se závažnými nežádoucími účinky byl u obou léčebných skupin vyvážený

(přípravek RoActemra 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Typy nežádoucích účinků v rameni s přípravkem RoActemra odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu přípravku RoActemra a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností jako v tabulce 1. V rameni s přípravkem RoActemra byla hlášena vyšší incidence infekcí a infestací (48 % vs. 42 %), ale bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u přípravku RoActemra ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a u 2 (1,2 %) pacientů v rameni s adalimumabem došlo k poklesu počtu neutrofilů stupně 3 nebo 4 podle kritérií CTC-AE. U 11 (6,8%) pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a u 5 (3,1%) pacientů v rameni s adalimumabem došlo ke zvýšení ALT stupně 2 nebo vyššího stupně podle kritérií CTC-AE. Průměrné zvýšení LDL oproti výchozí hodnotě bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s přípravkem RoActemra a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s přípravkem RoActemra byla shodná se známým bezpečnostním profilem přípravku RoActemra a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku RoActemra je charakterizována nelineární eliminací, která je kombinací lineární clearance a eliminace podle Michaelise a Mentenové. Nelineární část eliminace přípravku RoActemra vede ke zvýšení expozice, které je větší než úměrné dávce. Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra se v čase nemění. Vzhledem k závislosti celkové clearance na sérových koncentracích je i poločas přípravku RoActemra závislý na koncentraci a kolísá podle sérové koncentrace. Dosavadní populační farmakokinetické analýzy jakékoliv populace pacientů neprokázaly žádný vztah mezi zdánlivou clearance a přítomností protilátek proti lékům.

RA

Intravenózní použití

Ke stanovení farmakokinetiky přípravku RoActemra byla použita populační farmakokinetická analýza databáze složené ze 3 552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg přípravku RoActemra každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg přípravku RoActemra subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr \pm standardní odchylka, SD) byly stanoveny odhadem pro dávku 8 mg/kg přípravku RoActemra podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu = $38\,000 \pm 3\,000$ h \cdot μ g/ml, minimální koncentrace (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml a maximální koncentrace (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml a kumulační poměry pro AUC a C_{\max} byly malé (1,32, resp. 1,09). Akumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustálený stav byl dosažen po prvním podání u C_{\max} , po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u C_{\min} . AUC, C_{\min} a C_{\max} přípravku RoActemra rostly se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti ≥ 100 kg byl předpovídaný průměr (\pm SD) AUC přípravku RoActemra v ustáleném stavu $50\,000 \pm 16\,800$ μ g \cdot h/ml, C_{\min} přípravku RoActemra byla $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml a C_{\max} přípravku RoActemra byla $226 \pm 50,3$ μ g/ml, což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u výše uvedeného souboru pacientů (tj. všechny tělesné hmotnosti). Křivka odpovědi na dávku se u přípravku RoActemra při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace přípravku RoActemra, takže u pacientů léčených přípravkem RoActemra v dávce > 800 mg již nedochází k dalšímu smysluplnému zvýšení účinnosti. Dávky přípravku RoActemra vyšší než 800 mg na infuzi proto nejsou doporučeny (viz bod 4.2).

Distribuce

Centrální distribuční objem u pacientů s GCA byl 3,72 l, periferní distribuční objem byl 3,35 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 7,07 l.

Eliminace

Přípravek RoActemra prochází po intravenózním podání dvoufázovou eliminací z cirkulace. Celková clearance přípravku RoActemra byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze a byla 9,5 ml/h. Při nízkých koncentracích přípravku RoActemra hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po saturování nelineárního eliminačního mechanismu při vyšších koncentracích je pro eliminaci rozhodující především lineární clearance. Poločas $t_{1/2}$ přípravku RoActemra závisí na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny klesá efektivní $t_{1/2}$ s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 18 do 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra se v čase nemění. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny se AUC a C_{min} zvyšovaly více, než je úměrné dávce. C_{max} se zvyšovala úměrně dávce. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg byla předpokládaná hodnota AUC 3,2 x a hodnota C_{min} 30 x vyšší než po dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

Ke stanovení farmakokinetiky přípravku RoActemra byla použita populační farmakokinetická analýza databáze složené ze 3 552 pacientů s RA léčených podáním 162 mg přípravku RoActemra subkutánně jednou týdně, 162 mg subkutánně dvakrát týdně a 4 nebo 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny po dobu 24 týdnů.

Farmakokinetické parametry přípravku RoActemra se v čase nemění. U dávky 162 mg přípravku RoActemra podané jednou týdně byl předpokládán průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu po 1 týdnu $7\,970 \pm 3\,432$ h \cdot μ g/ml, C_{min} $43,0 \pm 19,8$ μ g/ml a C_{max} $49,8 \pm 21,0$ μ g/ml. Akumulační poměry byly 6,32 pro AUC, 6,30 pro C_{min} a 5,27 pro C_{max} . Ustálený stav pro AUC, C_{min} a C_{max} byl dosažen po 12 týdnech.

U dávky 162 mg přípravku RoActemra podané každé dva týdny byl předpokládán průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu po 2 týdnech $3\,430 \pm 2\,660$ h \cdot μ g/ml, C_{min} $5,7 \pm 6,8$ μ g/ml a C_{max} $13,2 \pm 8,8$ μ g/ml. Akumulační poměry byly 2,67 pro AUC, 6,02 pro C_{min} a 2,12 pro C_{max} . Ustálený stav pro AUC a C_{min} byl dosažen po 12 týdnech a pro C_{max} po 10 týdnech.

Absorpce

Po subkutánním podání dávky pacientům s RA byla doba k dosažení vrcholové koncentrace přípravku RoActemra v séru t_{max} 2,8 dne. Biologická dostupnost subkutánní formy byla 79 %.

Eliminace

U subkutánního podání pacientům s RA v ustáleném stavu je zdánlivý poločas závislý na koncentraci $t_{1/2}$ až 12 dnů při dávce 162 mg jednou týdně a až 5 dnů při dávce 162 mg každé dva týdny.

GCA

Subkutánní podání

PK přípravku RoActemra u pacientů s GCA byla stanovena pomocí populačního PK modelu na základě souboru dat pro analýzu od 149 pacientů s GCA léčených 162 mg podanými subkutánně jednou týdně nebo 162 mg podanými subkutánně každé dva týdny. Model měl stejnou strukturu jako předchozí populační PK model vycházející z dat pro pacienty s RA (viz tabulka 8).

Tabulka 8. Predikované střední hodnoty \pm SD pro PK parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům s GCA

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní	
	162 mg každé dva týdny	162 mg jednou týdně
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
$C_{\text{údolní}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
$C_{\text{střední}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
kumulační C_{\max}	2,18	8,88
kumulační $C_{\text{údolní}}$	5,61	9,59
kumulační $C_{\text{střední}}$ nebo AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 1 týden, resp. 2 týdny u dvou subkutánních režimů

Profil v ustáleném stavu po podání přípravku RoActemra jednou týdně byl téměř plochý s minimálním kolísáním mezi údolními a vrcholovými hodnotami na rozdíl od značného kolísání po podání přípravku RoActemra každé dva týdny. K dosažení přibližně 90 % ustáleného stavu (AUC_{τ}) došlo v týdně 14 u dávky každé dva týdny a v týdně 17 u dávky jednou týdně.

Na základě stávající charakterizace PK byly v této populaci zjištěny mírně vyšší (o 50 %) koncentrace přípravku RoActemra ve vztahu k průměrným koncentracím ve velkém souboru dat z populace s RA. Příčiny těchto rozdílů nejsou známy. PK rozdíly nejsou provázány významnými rozdíly v PD parametrech, a klinická relevance tak není známa.

Vyšší expozice byla pozorována u pacientů s GCA s nižší tělesnou hmotností. V dávkovacím režimu 162 mg jednou týdně byl $C_{\text{průměr}}$ v ustáleném stavu o 51 % vyšší u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí mezi 60 až 100 kg. V dávkovacím režimu 162 mg každé dva týdny byl $C_{\text{průměr}}$ v ustáleném stavu o 129 % vyšší u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 60 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí mezi 60 až 100 kg. Údaje o pacientech s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg jsou omezené ($n = 7$).

Absorpce

Poločas absorpce $t_{1/2}$ po subkutánním podání pacientům s GCA byl přibližně 4 dny. Biologická dostupnost subkutánní formy byla 0,8. Hodnoty mediánu T_{\max} byly 3 dny po podání přípravku RoActemra jednou týdně a 4,5 dne po podání tocilizumabu každé dva týdny.

Distribuce

Centrální distribuční objem u pacientů s GCA byl 4,09 l, periferní distribuční objem byl 3,37 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 7,46 l.

Eliminace

Celková clearance přípravku RoActemra byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze jako 6,7 ml/h u pacientů s GCA.

Efektivní poločas $t_{1/2}$ přípravku RoActemra u pacientů s GCA kolísal mezi 18,3 a 18,9 dne pro režim 162 mg jednou týdně a mezi 4,2 a 7,9 dne pro režim 162 mg každé dva týdny. Při vysokých sérových koncentracích, kdy celkové clearance přípravku RoActemra dominuje lineární clearance, činil efektivní $t_{1/2}$ odvozený od odhadovaných populačních parametrů přibližně 32 dny.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku RoActemra. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách v rámci studií RA a GCA měla normální funkci ledvin nebo lehkou poruchu funkce ledvin. Lehká porucha funkce ledvin

(odhadovaná clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta) farmakokinetiku přípravku RoActemra neovlivňovala.

Přibližně jedna třetina pacientů ve studii GCA měla středně těžkou poruchu funkce ledvin ve výchozím stavu (odhadovaná clearance kreatininu 30 - 59 ml/min). U těchto pacientů nebyl zjištěn žádný vliv na expozici přípravku RoActemra.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné formální studie vlivu poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku RoActemra.

Věk, pohlaví a etnikum

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a GCA prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku přípravku RoActemra.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie kancerogenity nebyly provedeny, neboť se předpokládá, že monoklonální protilátky IgG1 nemají vlastní kancerogenní potenciál.

Dostupná preklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě přípravkem RoActemra. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferační léze.

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby přípravkem RoActemra na fertilitu. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u opic *Cynomolgus* pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myši porušeny. Podávání přípravku RoActemra opicím *Cynomolgus* v časně gestaci nemělo přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg/den bylo pozorováno mírné zvýšení potratů / embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Ačkoliv se nezdá, že by byl cytokin IL-6 kritický pro fetální růst nebo imunologickou kontrolu maternálního / fetálního vzájemného stavu, souvislost tohoto nálezu s přípravkem RoActemra nelze vyloučit.

Léčba myšimi analogy nevyvolala toxicitu u mladých myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

Neklinický bezpečnostní profil přípravku RoActemra u opic *Cynomolgus* nenaznačuje rozdíl mezi intravenózní a subkutánní cestou podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin
Arginin-hydrochlorid
Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců.

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a nesmí být uchováván při teplotě nad 30 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s nasazovací jehlou, roztok obsahuje 162 mg přípravku RoActemra. Přípravek je ve formě předplněného pera. Předplněné pero je uzavřeno pevným krytem jehly (elastomerové těsnění s polypropylenovým pouzdrem) a zarážkou pístu (butylová pryž s fluororesinovým potahem).

Jedno balení obsahuje 4 předplněná pera a **vícenásobná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.**

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek RoActemra je dodáván v předplněném peru k jednorázovému použití. Po vyjmutí z chladničky má být předplněné pero vytemperováno na pokojovou teplotu (18 °C až 28 °C), tzn. před aplikací injekce přípravku RoActemra je nutno vyčkat 45 minut. S perem se nesmí třepat. Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během 3 minut, aby se zabránilo vysychání léku a ucpaní jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu, musíte je vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se fialový proužek po stisknutí aktivačního tlačítka nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí. Předplněné pero **nepoužívejte** opakovaně. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, není bezbarvý až lehce nažloutlý nebo pokud je jakákoliv část předplněného pera poškozena.

Podrobný návod k aplikaci léčivého přípravku RoActemra předplněné pero je uveden v příbalové informaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. ledna 2009
Datum posledního prodloužení registrace: 25. září 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Genentech Inc.
One Antibody Way
Oceanside
CA 92056
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Roche Pharma AG
Emil-Barrell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne vzdělávací materiál zahrnující terapeutické indikace RA, sJIA, pJIA a GCA všem lékařům, u nichž se předpokládá předepisování/podávání přípravku RoActemra, materiál bude obsahovat následující informace:

- Informační balíček pro lékaře
- Informační balíček pro zdravotnické pracovníky
- Informační balíček pro pacienta

Držitel rozhodnutí o registraci musí odsouhlasit obsah a formát vzdělávacího materiálu, včetně komunikačního plánu (zahrnující prostředek distribuce), ve spolupráci s národní autoritou ještě před jeho distribucí.

Informační balíček pro lékaře by měl obsahovat následující základní součásti:

- Odkaz na Souhrn údajů o přípravku (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Výpočet dávky (pacienti s RA, sJIA a pJIA), přípravu infuze a rychlost podávání infuze
- Riziko závažných infekcí
 - Přípravek nesmí být podáván pacientům s aktivní nebo suspektní infekcí
 - Přípravek může zmírňovat příznaky a symptomy akutní infekce, což může vést k opožděné diagnóze
- Riziko hepatotoxicity
 - Při zvažování zahájení léčby tocilizumabem má být postupováno se zvýšenou opatrností u pacientů se zvýšenými hladinami transamináz ALT nebo AST nad 1,5x ULN. Pacientům se zvýšenými hladinami ALT nebo AST nad 5x ULN se léčba nedoporučuje.
 - U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumabu, na základě hodnot transamináz jsou uvedeny v SmPC v bodě 4.2.
- Závažné reakce na injekci/infuzi a jejich léčbu
- Závažné reakce přecitlivělosti a jejich léčbu
- Riziko gastrointestinálních perforací především u pacientů s anamnézou divertikulitidy nebo střevních ulcerací
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky léku
- Informační balíček pro pacienta (předávaný pacientům zdravotnickými pracovníky)
- Pokyny pro diagnostiku syndromu aktivace makrofágů u pacientů se sJIA
- Doporučení pro přerušování dávkování u pacientů se sJIA a pJIA

Informační balíček pro zdravotnické pracovníky by měl obsahovat následující základní součásti:

- Prevence léčebných chyb a reakcí na injekci/infuzi
 - Příprava injekce/infuze
 - Rychlost podávání infuze
- Sledování pacienta z důvodu možných reakcí na injekci/infuzi
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky

Informační balíček pro pacienta by měl obsahovat následující základní součásti:

- Příbalovou informaci pro pacienta (s návodem pro s.c. podání)
- Kartu pacienta
- upozorňující na riziko vzniku infekcí, které, pokud se neléčí, mohou být závažné. Navíc se některé dříve prodělané infekce mohou objevit znovu.
- upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek RoActemra se mohou rozvinout komplikace divertikulitidy, které, pokud se neléčí, mohou být závažné.

- upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek RoActemra se může vyvinout závažné poškození jater. Pacienti budou monitorováni pomocí funkčních jaterních testů. Pacienti mají ihned informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterní toxicity zahrnující utahanost, bolest břicha a ikterus.
- upozorňující na riziko alergických reakcí.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum 80 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, sacharóza, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
80 mg/4 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum 200 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, sacharóza, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
200 mg/10 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje tocilizumabum 400 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, sacharóza, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
400 mg/20 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněná injekční stříkačka obsahuje tocilizumabum 162 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky

162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechtejte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C)

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUEBOXEM) – Vícenásobné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje tocilizumabum 162 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček

162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechtejte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUEBOXU) – Vícenásobné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje tocilizumabum 162 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

4 předplněné injekční stříkačky. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodávána odděleně.
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechtejte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/08/492/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněném peru

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje tocilizumabum 162 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru, ACTPen®
4 předplněná pera
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/492/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO (S BLUEBOXEM) - vícenásobné balení

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněném peru

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje tocilizumabum 162 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru, ACTPen®
Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných per
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/492/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO (BEZ BLUEBOXU) - vícenásobné balení

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněném peru

Tocilizumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje tocilizumabum 162 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80, voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru, ACTPen[®]
4 předplněná pera. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabičky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem

Uchovávejte předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/08/492/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

roactemra 162 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALEM VNITRNIM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

RoActemra 20 mg/ml sterilní koncentrát
Tocilizumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. infuze

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/4 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

RoActemra 20 mg/ml sterilní koncentrát
Tocilizumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. infuze

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

RoActemra 20 mg/ml sterilní koncentrát
Tocilizumabum
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. infuze

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/20 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

RoActemra 162 mg injekce
Tocilizumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg/0,9 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

RoActemra 162 mg injekce
Tocilizumabum
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg/0,9 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

RoActemra 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok Tocilizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

K této příbalové informaci dostanete navíc i **Kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek RoActemra používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat
3. Jak se přípravek RoActemra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RoActemra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá

Přípravek RoActemra obsahuje látku nazývanou tocilizumab, protein tvořený specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), který blokuje účinek určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek RoActemra napomáhá zmírňovat příznaky, jako jsou bolest a otok kloubů a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

- **Přípravek RoActemra se používá k léčbě dospělých** se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA), autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. Přípravek RoActemra se obvykle podává v kombinaci s methotrexátem. Přípravek RoActemra se však může podávat samostatně, pokud Váš lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.
- Přípravek RoActemra se rovněž používá k léčbě dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.
- **Přípravek RoActemra se používá k léčbě dětí se sJIA.** Přípravek RoActemra se používá u dětí ve věku 2 let a starších s **aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů, horečku a vyrážku. Přípravek RoActemra se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **Přípravek RoActemra se používá k léčbě dětí s pJIA.** Přípravek RoActemra se používá u dětí ve věku 2 let a starších s aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek RoActemra se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.
- **Přípravek RoActemra se používá k léčbě dospělých a dětí od 2 let s těžkým nebo život ohrožujícím syndromem z uvolnění cytokinů (CRS)**, což je nežádoucí účinek u pacientů léčených T lymfocyty upravenými pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR) používanými k léčbě některých typů nádorových onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat

Přípravek RoActemra Vám nesmí být podán

- jestliže jste **alergický(á)** na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte aktivní (právě probíhající), závažnou infekcí.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře, který(á) Vám bude infuzi podávat.

Upozornění a opatření

Předtím než Vám bude přípravek RoActemra podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otoky rtů nebo kožní vyrážku, během podávání infuze nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže máte jakoukoli **infekci** ledvin, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek RoActemra může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem RoActemra u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (výchlipky na tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek RoActemra používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste pacient(ka), který(á) byl(a) v nedávné době očkován(a)** (buď dospělý nebo dítě), nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti, zejména děti, mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem RoActemra. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem RoActemra nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Váš lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek RoActemra může přesto být podáván.

- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečních a cévních) onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem RoActemra sledovat.
- jestliže máte středně závažnou, nebo závažnou **poruchu funkce ledvin**, Váš lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku RoActemra a během léčby Vám lékař provede krevní testy, které určí, zda nemáte snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček nebo zvýšené jaterní enzymy.

Děti a dospívající

Přípravek RoActemra se nedoporučuje používat u dětí do 2 let věku.

Pokud se u dítěte v minulosti vyskytl **syndrom aktivace makrofágů** (aktivuje a způsobuje nekontrolované dělení určitých krevních buněk), sdělte to svému lékaři. Váš lékař se rozhodne, zda může být přípravek RoActemra nadále podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek RoActemra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (nebo které užívá Vaše dítě, pokud je pacientem), nebo které jste v nedávné době užíval(a). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu. Přípravek RoActemra může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. **Informujte svého lékaře**, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používá se ke snížení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin, používá se ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používají se k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- teofylin, používá se k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenpropakumon, používají se jako **látky na ředění krve**
- fenytoin, používá se k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používá se na **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používá se na **zmírnění úzkosti**.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek RoActemra s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA nebo pJIA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek RoActemra se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek RoActemra, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek RoActemra prochází do mateřského mléka.

Dostupné údaje nenaznačují jakýkoli vliv na plodnost při této léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek RoActemra obsahuje sodík

Tento lék obsahuje 26,55 mg sodíku v maximální dávce 1200 mg. To je nutné vzít v úvahu, pokud jste na dietě s nízkým obsahem sodíku. Dávky pod 1025 mg tohoto léku však obsahují méně než 23 mg sodíku, tj. v podstatě sodík neobsahují.

3. Jak se přípravek RoActemra používá

Tento přípravek je dostupný na lékařský předpis od Vašeho lékaře.

Přípravek RoActemra podává lékař nebo zdravotní sestra infuzí (kapačkou) do žíly. Lékař nebo zdravotní sestra roztok naředí, zavedou intravenózní infuzi a budou Vás během léčby i po jejím ukončení sledovat.

Dospělí pacienti s RA

Obvyklá dávka přípravku RoActemra je 8 mg na kg tělesné hmotnosti. V závislosti na Vaší reakci na léčbu Vám lékař může snížit dávku na 4 mg/kg a potom znovu zvýšit na 8 mg/kg, pokud to bude vhodné.

Přípravek RoActemra bude dospělým pacientům podáván jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Děti se sJIA (ve věku 2 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na tělesné hmotnosti.

- Pokud vážíte méně než 30 kg: dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
- Pokud vážíte 30 kg nebo více, dávka je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**

Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Přípravek RoActemra se podává dětem se sJIA jednou za 2 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Děti s pJIA (ve věku 2 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na tělesné hmotnosti.

- Pokud vážíte méně než 30 kg: dávka je **10 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
- Pokud vážíte 30 kg nebo více, dávka je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**

Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Děti s pJIA budou dostávat přípravek RoActemra jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Pacienti s CRS

Obvyklá dávka přípravku RoActemra je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte 30 nebo více kg.**

Dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte méně než 30 kg.**

Přípravek RoActemra lze podávat samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Jestliže jste použil(a) více přípravku RoActemra, než jste měl(a)

Jelikož je přípravek RoActemra podáván lékařem nebo sestrou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku RoActemra

Jelikož Vám přípravek RoActemra podává lékař nebo sestra, je nepravděpodobné, že byste vynechal(a) dávku. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek RoActemra

Nepřestávejte s léčbou přípravkem RoActemra bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek RoActemra nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se můžou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku RoActemra.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání infuze:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce:

- horečka a zimnice,
- puchýře v ústech a na kůži,
- bolest žaludku.

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- utahanost,
- bolest břicha,
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí).

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy,
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi.

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic),
- pásový opar (herpes zoster),
- opary (ústní herpes simplex), puchýře,
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou,
- vyrážka a svědění, kopřivka,
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti),
- infekce oka (zánět spojivek),
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak,
- vředy v ústech, bolest žaludku,
- zadržování tekutin (otoky) na dolních končetinách, nárůst tělesné hmotnosti,
- kašel, dušnost,
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie),
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení transamináz),
- zvýšení bilirubinu v krevních testech,
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve).

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku),
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech,
- vysoká hladina tuků (triglyceridů) v krvi,
- žaludeční vřed,
- ledvinové kameny,
- snížená funkce štítné žlázy.

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže),
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální]),
- zánět jater (hepatitida), žloutenka.

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

- nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček v krevních testech,
- selhání jater.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Děti se sJIA

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, průjem, snížený počet bílých krvinek a zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí (jaterních transamináz).

Děti s pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, bolesti hlavy, pocit na zvracení (nauzea) a snížený počet bílých krvinek.

5. Jak přípravek RoActemra uchovávat

Uchovávejte přípravek RoActemra mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek RoActemra obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumabum.
Jedna lahvička o objemu 4 ml obsahuje tocilizumabum 80 mg (20 mg/ml).
Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje tocilizumabum 200 mg (20 mg/ml).
Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje tocilizumabum 400 mg (20 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda pro injekci.

Jak přípravek RoActemra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek RoActemra je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirý až opalescentní, bezbarvý až nažloutlý roztok.

Přípravek RoActemra se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících 4 ml, 10 ml a 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Velikost balení po 1 nebo 4 lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See Ireland)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod na naředění před podáním

Parenterální přípravky by měly být před podáváním vizuálně prohlédnuty pro přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

Dospělí pacienti s RA a CRS (≥ 30 kg)

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (0,4 ml/kg) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Použití u pediatrické populace

Pacienti se sJIA, pJIA a CRS s tělesnou hmotností ≥ 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,4 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,6 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku RoActemra (**0,5 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Přípravek RoActemra je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Tocilizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

K této příbalové informaci dostanete navíc i **Kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek RoActemra používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat
3. Jak se přípravek RoActemra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek RoActemra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá

Přípravek RoActemra obsahuje látku nazývanou tocilizumab, protein tvořený specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátky), která blokuje účinek určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek RoActemra se používá k léčbě:

- **dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné
- **dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou (RA)**, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.

Přípravek RoActemra napomáhá zmírňovat příznaky RA, jako jsou bolest a otok kloubů, a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek RoActemra zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

Přípravek RoActemra se obvykle podává v kombinaci s jiným lékem na RA, který se nazývá methotrexát. Přípravek RoActemra se však může podávat samostatně, pokud Vás lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou artritidou (GCA)**, tj. onemocněním tepen způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a krku. K příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelisti. K účinkům může patřit cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek RoActemra může zmenšit bolestivost a otok cév a žil v oblasti hlavy, krku a paží.

K léčbě GCA se často používají tzv. steroidy. Steroidy bývají účinné, ale při dlouhodobém užívání vysokých dávek mohou mít nežádoucí účinky. Snížení dávky steroidů může také vyvolat znovuzplanutí GCA. Přidání přípravku RoActemra k léčbě může zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu GCA.

- **děti a dospívajících od 1 roku s aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)**. Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů a horečku a vyrážku.

Přípravek RoActemra se používá ke zmírnění příznaků sJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

- **děti a dospívajících od 2 let s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**. Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů.

Přípravek RoActemra se používá ke zmírnění příznaků pJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat

Nepoužívejte přípravek RoActemra

- jestliže jste alergický(á) nebo dítě, o které pečujete, je alergické na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže trpíte nebo jestliže dítě, o které pečujete, trpí aktivní (právě probíhající), závažnou infekcí.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to svému lékaři. Nepoužívejte přípravek RoActemra.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku RoActemra se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otoky rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivku nebo kožní vyrážku, během injekce nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři**.
- jestliže se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky alergické reakce po podání přípravku RoActemra, nepodávejte si další dávku, dokud nebudete informovat svého lékaře a také dokud Vám lékař neřekne, abyste si podal(a) další dávku.
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek RoActemra může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.

- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem RoActemra u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (výchlipky na tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek RoActemra používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste pacient(ka), který(á) byl(a) v nedávné době očkován(a), nebo pokud je očkování plánováno**, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem RoActemra. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem RoActemra nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Váš lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek RoActemra může přesto být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem RoActemra sledovat.
- jestliže máte středně závažnou, nebo závažnou **poruchu funkce ledvin**, Váš lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku RoActemra Vám lékař provede krevní testy, které určí, zda nemáte snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček nebo zvýšené jaterní enzymy.

Děti a dospívající

Přípravek RoActemra injekce pro podkožní podání se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku.

Přípravek RoActemra nesmí být podáván dětem s tělesnou hmotností do 10 kg.

Jestliže mělo dítě v minulosti **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a neřízené množení konkrétních krevních buněk), oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda dítě může i přesto přípravek RoActemra používat.

Další léčivé přípravky a přípravek RoActemra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Přípravek RoActemra může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Měl(a) byste informovat svého lékaře, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používá se ke snížení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin, používá se ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používají se k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- teofylin, používá se k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenpropakumon, používají se jako **látky na ředění krve**
- fenytoin, používá se k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používá se na **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používá se na **zmírnění úzkosti**

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek RoActemra s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek RoActemra se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek RoActemra, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek RoActemra prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek RoActemra používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba bude předepsána a zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Doporučená dávka

Doporučená dávka pro dospělé s RA a GCA je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podaná jednou týdně.

Děti a dospívající (od 1 roku) se sJIA

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), jednou za 2 týdny
- pokud je pacientova hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), jednou týdně

Děti a dospívající s pJIA (od 2 let)

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), **jednou za 3 týdny**
- pokud je pacientova hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), **jednou za 2 týdny.**

Přípravek RoActemra se podává injekcí pod kůži (podkožně). Ze začátku Vám může injekci přípravku RoActemra podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra. Váš lékař však může rozhodnout, že si můžete injekci přípravku RoActemra podat sám(a). V tomto případě budete proškolen(a), jak si sám(a) podat injekci přípravku RoActemra. Rodiče a opatrovníci budou vyškoleni, jak podávat injekci přípravku RoActemra pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami, jako jsou například děti.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce sobě nebo dítěti, o které pečujete. Podrobné „Informace o použití“ naleznete na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku RoActemra, než jste měl(a)

Jelikož je přípravek RoActemra podáván předplněnou injekční stříkačkou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Pokud dospělý s RA nebo GCA nebo dítě či dospívající se sJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité podávat přípravek RoActemra přesně tak, jak Vám předepsal Váš lékař. Sledujte, kdy podat další dávku.

- Pokud uplyne od vynechání týdenní dávky méně než 7 dnů, užíjte dávku následující den poté, kdy byla plánovaná.
- Pokud uplyne od vynechání dávky, kterou užíváte jednou za 2 týdny méně než 7 dnů, aplikujte si dávku, jakmile si vzpomenete a další dávku si aplikujte v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy si aplikovat přípravek RoActemra, zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Pokud dítě nebo dospívající s pJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité podávat přípravek RoActemra přesně tak, jak jej předepsal lékař. Sledujte, kdy podat další dávku.

- Pokud uplyne od vynechání dávky méně než 7 dnů, aplikujte dávku, jakmile si vzpomenete a podejte dávku v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy aplikovat přípravek RoActemra, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek RoActemra

Nepřestávejte s léčbou přípravkem RoActemra bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek RoActemra nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku RoActemra.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce:

- horečka a zimnice,
- puchýře v ústech a na kůži,
- bolest žaludku.

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- utahanost,
- bolest břicha,
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí).

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy,
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi,
- reakce v místě vpichu injekce.

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic),
- pásový opar (herpes zoster),
- opary (ústní herpes simplex), puchýře,
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou,
- vyrážka a svědění, kopřivka,
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti),
- infekce oka (zánět spojivek),
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak,
- vředy v ústech, bolest žaludku,
- zadržování tekutin (otoky) na dolních končetinách, nárůst tělesné hmotnosti,
- kašel, dušnost,
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie),
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení transamináz),
- zvýšení bilirubinu v krevních testech,
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve).

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku),
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech,
- vysoká hladina tuků (triglyceridů) v krvi,
- žaludeční vřed,
- ledvinové kameny,
- snížená funkce štítné žlázy.

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže),
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální]),
- zánět jater (hepatitida), žloutenka.

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

- nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček v krevních testech,
- selhání jater.

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA jsou obecně podobné těm, které se vyskytují u dospělých. Některé nežádoucí účinky jsou u dětí a dospívajících pozorovány častěji: zánět nosu a hrdla, bolest hlavy, nevolnost (pocit na zvracení) a nižší počet bílých krvinek.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek RoActemra uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku předplněné injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy nebo jakákoli část předplněné injekční stříkačky se zdá být poškozená.

S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Po odstranění víčka musí být injekce podána do 5 minut, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění víčka použita do 5 minut, musíte ji zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a musí být použita nová injekční stříkačka.

Pokud po vpíchnutí jehly (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek RoActemra obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumabum.
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml obsahuje tocilizumabum 162 mg.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek RoActemra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek RoActemra je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až slabě nažloutlý.

Přípravek RoActemra se dodává jako předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml obsahující 162 mg tocilizumabu injekčního roztoku.

Jedno balení obsahuje 4 předplněné injekční stříkačky, **vícenásobná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.**

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See Ireland)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.

Co potřebujete vědět, abyste bezpečně použil(a) Váš přípravek RoActemra v předplněné injekční stříkačce?

Je důležité, abyste si přečetl(a) návod k použití, porozuměl(a) mu a postupoval(a) podle něho, abyste Vy nebo Váš ošetřovatel používal(a) injekční stříkačku přípravku RoActemra správně. Tyto pokyny nenahrazují nácvik za pomoci zdravotnického personálu.

Zdravotnický personál Vám ukáže, jak si připravit a správně podat injekci předtím, než poprvé použijete injekční stříkačku přípravku RoActemra. Pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce, zeptejte se zdravotnického personálu. Nepokoušejte se podat si injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak máte injekční stříkačku přípravku RoActemra použít.

Přečtěte si také, prosím, příbalovou informaci, která je součástí balení injekční stříkačky přípravku RoActemra, jsou zde důležité informace, které musíte znát o tomto léčivém přípravku. Je důležité zůstat v péči zdravotnického personálu během používání přípravku RoActemra.

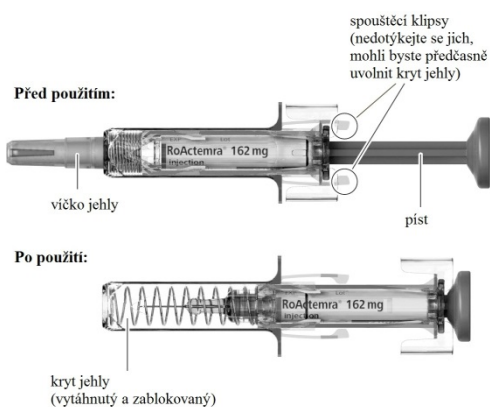
Důležité informace:

- Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud se zdá být poškozená.
- Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud je zakalený, kalný, odlišně zbarvený nebo obsahuje částice.
- Nikdy se nesnažte rozebrat injekční stříkačku.
- Neodstraňujte víčko jehly, dokud nejste připraven(a) k podání injekce.
- Nepodávejte si injekci přes oblečení pokrývající pokožku.
- Nikdy nepoužívejte opakovaně stejnou injekční stříkačku.
- Nedotýkejte se spouštěcích klipsů injekční stříkačky, protože by mohlo dojít k poškození injekční stříkačky.

Uchovávání

Injekční stříkačku přípravku RoActemra, stejně jako všechny léčivé přípravky, uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. Uchovávejte vždy injekční stříkačku v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C. Injekční stříkačku chraňte před mrazem a světlem. Předplněné injekční stříkačky uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a stříkačky uchovávejte na suchém místě.

Součásti předplněné injekční stříkačky



K podání injekce potřebujete následující:

Balení obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku

Balení neobsahuje:

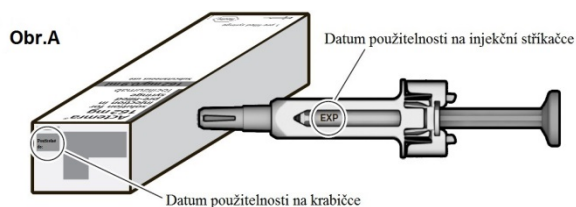
- Tampon napuštěný alkoholem
- Sterilní bavlněnou vatu nebo gázu
- Nepropíchnutelnou nádobu nebo nádobu na ostré předměty pro bezpečnou likvidaci víčka jehly a použité předplněné injekční stříkačky

Připravte si všechny potřeby nutné k podání injekce:

- Najděte si dobře osvětlenou, čistou a rovnou plochu, např. stůl

Krok 1: Vizuálně zkontrolujte injekční stříkačku

- Vezměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky a otevřete krabičku. Nedotýkejte se spouštěcích klipsů injekční stříkačky, protože by mohlo dojít k poškození injekční stříkačky.
- Vyndejte injekční stříkačku z krabičky a vizuálně zkontrolujte injekční stříkačku, stejně tak jako léčivý přípravek uvnitř injekční stříkačky. Je důležité se ujistit, že daná injekční stříkačka a léčivý přípravek se mohou bezpečně použít.
- Zkontrolujte dobu použitelnosti na krabičce a na injekční stříkačce (viz obrázek A), abyste se ujistil(a), že přípravek není prošlý (doba použitelnosti neuplynula). Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud doba použitelnosti uplynula. Je důležité se ujistit, že daná injekční stříkačka a léčivý přípravek se mohou bezpečně použít.



Injekční stříkačku zlikvidujte a nepoužívejte, jestliže:

- přípravek je zakalený
- přípravek obsahuje částice
- přípravek je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy
- kterákoli část injekční stříkačky se zdá být poškozená

Krok 2: Ponechejte injekční stříkačku mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

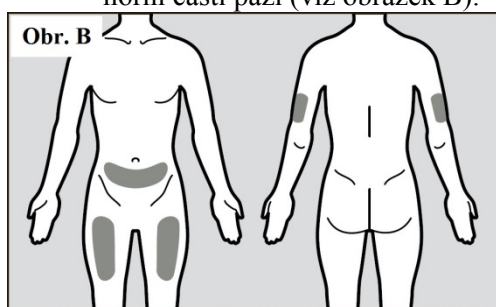
- Neodstraňujte víčko jehly injekční stříkačky až do kroku 5. Předčasné odstranění víčka jehly může způsobit vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly.
- Injekční stříkačku dejte na čistou, rovnou plochu a ponechejte injekční stříkačku 25-30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty (18 °C – 28 °C). Pokud nenecháte injekční stříkačku ohřát na pokojovou teplotu, podání injekce by mohlo být nepříjemné a může to ztížit stlačení pístu.
 - Neohřívajte injekční stříkačku jiným způsobem.

Krok 3: Umyjte si ruce

- Umyjte si ruce za použití mýdla a vody.

Krok 4: Vyberte a připravte si místo pro injekci

- Doporučená místa vpichu injekce jsou přední strana stehna uprostřed a spodní část břicha pod pupkem (pupík), s výjimkou 5 cm oblasti přímo kolem pupku. (viz obrázek B).
- Pokud Vám injekci podává ošetřovatel, injekce Vám může být podána také do vnější oblasti horní části paží (viz obrázek B).

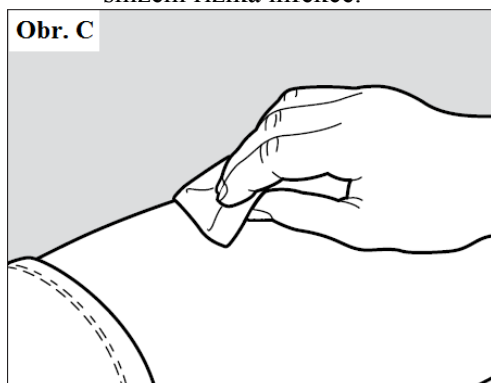


vpředu

vzadu

■ = injekční místa

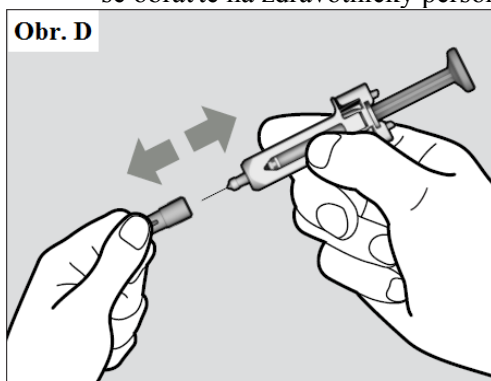
- Měl(a) byste použít odlišné místo pokaždé, když si podáváte injekci, minimálně 3 cm od oblasti podání předchozí injekce.
- Nepodávejte injekci do oblastí, které mohou být podrážděné od opasku nebo pásku. Nepodávejte injekci do mateřských znamének, jizev, modřin nebo do míst, kde je kůže citlivá, začervenala, ztvrdlá nebo porušená.
- Očistěte vybrané místo za použití tamponu napuštěného alkoholem (viz obrázek C), z důvodu snížení rizika infekce.



- Nechte pokožku oschnout po dobu přibližně 10 vteřin.
- Ujistěte se, že se už nedotknete očištěného místa až do podání injekce. Místo nefoukejte nebo nefoukejte na očištěnou oblast.

Krok 5: Odstraňte víčko jehly

- Nedržte injekční stříkačku za píst při odstraňování víčka jehly.
- Držte tělo injekční stříkačky pevně jednou rukou a stáhněte víčko jehly druhou rukou (viz obrázek D). Pokud nemůžete víčko jehly odstranit, požádejte o pomoc svého pečovatele nebo se obraťte na zdravotnický personál.



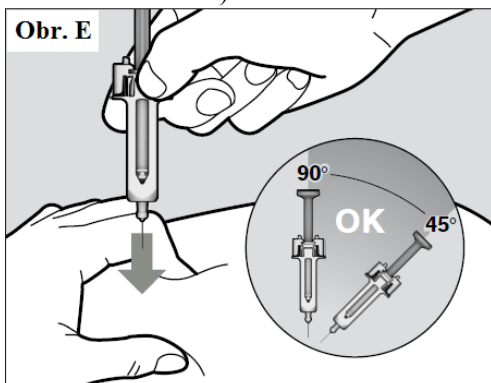
- Nedotýkejte se jehly nebo nenechte, aby se dotkla jakéhokoliv povrchu.
- Na konci jehly můžete pozorovat kapku tekutiny. To je normální.
- Víčko jehly vyhoďte do nepropíchnutelné nádoby nebo nádoby na ostré předměty.

POZNÁMKA: Jakmile je víčko jehly odstraněno, injekční stříkačka musí být použita okamžitě.

- Pokud není použita do 5 minut po odstranění víčka, musí se injekční stříkačka zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby nebo do nádoby na ostré předměty a musí být použita nová injekční stříkačka. Pokud je víčko odstraněno déle než 5 minut, může být vpíchnutí injekce obtížnější, stejně tak může dojít k vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly.
- Nikdy znovu nenasazujte víčko jehly po jeho odstranění.

Krok 6: Aplikujte injekci

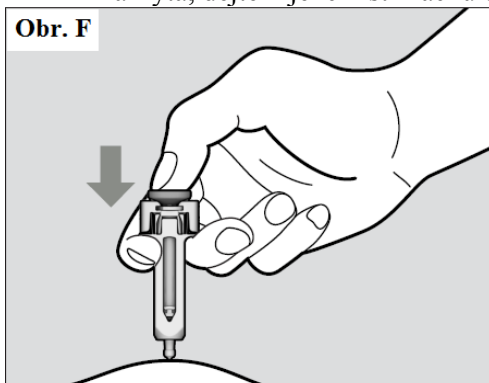
- Injekční stříkačku držte pohodlně ve své ruce.
- Abyste jehlu správně zasunuli pod kůži, stiskněte kožní záhyb na očištěném místě pro injekci volnou rukou. Stisknutí kůže je důležité, abyste si byl(a) jistý(á), že jste si injekci podal(a) pod kůži (do tukové tkáně) a ne hlouběji (do svalu). Injekce do svalu by mohla být nepříjemná.
- Nedržte ani nestlačujte píst během zasunutí jehly pod kůži.
- Celou jehlu zasuňte do stisknuté kůže pod úhlem 45° až 90° rychlým a jistým pohybem. (viz obrázek E).



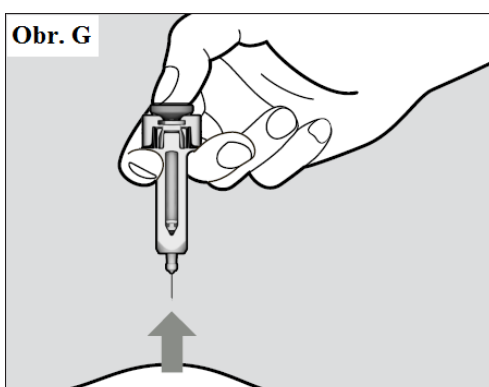
Správně zvolený úhel je důležitý, abyste si byl(a) jistý(á), že jste si léčivý přípravek podal(a) pod kůži (do tukové tkáně), v opačném případě injekce může být bolestivá a léčivý přípravek nemusí mít správný účinek.

- Injekční stříkačku držte v této pozici a vpíchněte ji do kůže.

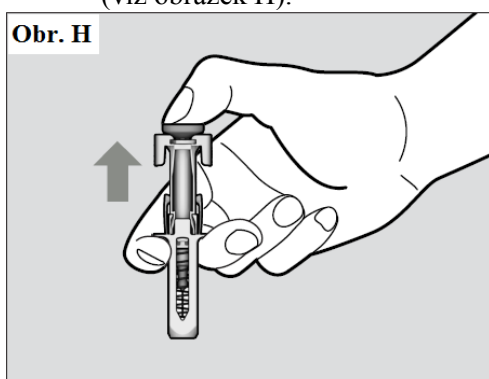
- Pomalu aplikujte veškerý léčivý přípravek jemným zatlačením pístu směrem dolů. (viz obrázek F). Píst musíte stlačit celý dolů, abyste zajistil(a), že dostanete plnou dávku léčivého přípravku a aby byly spouštěcí klipsy zcela vytlačeny do stran. Jestliže píst není úplně stlačen, kryt jehly nebude vysunut, aby zakryl jehlu po jejím vytažení. Pokud jehla není bezpečně zakryta, dejte injekční stříkačku do nepropíchnutelné nádoby, abyste se o jehlu neporanil(a).



- Jakmile je celý píst stlačen dolů, stále ho přidržujte stlačený, abyste zajistil(a), že je aplikován veškerý léčivý přípravek, než jehlu vytáhnete z kůže.
- Jehlu vytáhněte z kůže pod stejným úhlem, jako jste ji vpíchl(a) a nepovolujte přitom píst. (viz obrázek G).
- Pokud po vpíchnutí jehly (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a použít novou předplněnou injekční stříkačku (znovu začít krok 2). Pokud budou problémy přetrvávat, kontaktujte svého lékaře.



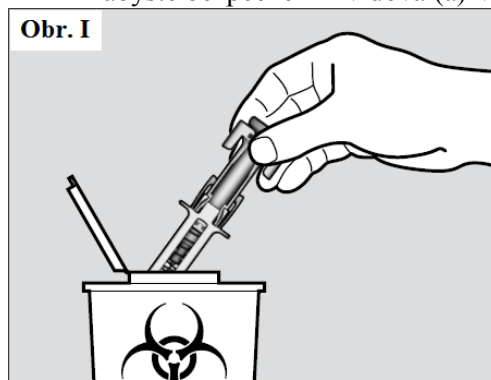
- Jakmile je jehla zcela vytažena z kůže, můžete píst uvolnit a kryt tak poslouží k ochraně jehly. (viz obrázek H).



- Pokud uvidíte kapky krve na místě vpichu injekce, můžete si přitlačit bavlněnou vatu nebo gázu na místo vpichu injekce po dobu přibližně 10 vteřin.
- Místo vpichu injekce neotírejte.

Krok 7: Zlikvidujte injekční stříkačku

- Nesnažte se nasadit víčko na injekční stříkačku.
- Vyhoďte použité injekční stříkačky do nepropíchnutelné nádoby nebo nádoby na ostré předměty. Zeptejte se zdravotnického personálu nebo lékárníka, kde můžete získat nádobu „na ostré předměty“ nebo jaký typ nepropíchnutelné nádoby můžete použít, pokud žádnou nemáte, abyste bezpečně zlikvidoval(a) Vámi použité injekční stříkačky (viz obrázek I).



Ověřte si u zdravotnického personálu instrukce, jak správně vyhodit použité injekční stříkačky. Mohou existovat místní nebo státní nařízení o tom, jak likvidovat použité injekční stříkačky.

Nevyhazujte použité injekční stříkačky nebo nepropíchnutelnou nádobu do domácího odpadu a nerecyklujte je.

- Zlikvidujte plnou nádobu dle instrukcí zdravotnického personálu nebo lékárníka.
- Uchovávejte nepropíchnutelnou nádobu vždy mimo dohled a dosah dětí.

Doporučení pacientům týkající se reakce z přecitlivělosti (také známá jako anafylaxe, je-li závažná)

Pokud se u Vás rozvinou příznaky kdykoli během podání injekce jako např. kožní vyrážka, svědění, třesavka, otoky obličeje, rtů, jazyka nebo krku, bolest na hrudi, dušnost, obtíže s dýcháním nebo polykáním nebo pocit závratě nebo na omdlení, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Doporučení pacientům týkající se včasného rozpoznání a léčby ke snížení rizika závažných infekcí

Dávejte si pozor na první známky infekce, jako jsou:

- bolesti celého těla, horečka, třesavka
- kašel, hrudní diskomfort/tíseň na hrudi, dušnost
- zarudnutí, horkost, neobvyklé otoky kůže nebo kloubů
- bolest v oblasti břicha/citlivost a/nebo změna způsobu vyprazdňování stolice

Obraťte se na svého lékaře a vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc, pokud si myslíte, že by mohlo jít o rozvoj infekce.

Pokud máte jakékoli obavy nebo dotazy týkající se Vaší injekční stříkačky, obraťte se na zdravotnického pracovníka nebo lékárníka o pomoc.

Příbalová informace: informace pro uživatele

RoActemra 162 mg injekční roztok v předplněném peru (ACTPen®) Tocilizumabum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Spolu s příbalovou informací dostanete **kartu pacienta** s důležitými bezpečnostními informacemi, kterým musíte věnovat pozornost před začátkem i během léčby přípravkem RoActemra.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. **Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá**
2. **Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat**
3. **Jak se přípravek RoActemra používá**
4. **Možné nežádoucí účinky**
5. **Jak přípravek RoActemra uchovávat**
6. **Obsah balení a další informace**

1. Co je přípravek RoActemra a k čemu se používá

Přípravek RoActemra obsahuje léčivou látku tocilizumab - bílkovinu tvořenou určitými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), která blokuje účinek jiné bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin 6. Interleukin 6 se podílí na zánětlivých procesech v organismu a jeho blokováním se může zánět v organismu zmírnit. Přípravek RoActemra se používá k léčbě:

- **dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitním onemocněním, pokud předcházející způsoby léčby nebyly dostatečně účinné
- **dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou**, kteří nebyli dosud léčeni methotrexátem.

Přípravek RoActemra pomáhá zmírňovat příznaky, jako je bolest a otok kloubů, a může zlepšit Vaši schopnost vykonávat každodenní činnosti. Přípravek RoActemra prokazatelně zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost vykonávat běžné každodenní činnosti.

Přípravek RoActemra se obvykle podává v kombinaci s dalším přípravkem k léčbě RA, methotrexátem. Přípravek RoActemra se ale může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou arteritidou (GCA)**, tj. onemocněním tepen způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a krku. K příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelistí. Následkem onemocnění může být cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek RoActemra může zmenšit bolestivost a otok cév a žil v oblasti hlavy, krku a paží.

K léčbě GCA se často používají tzv. steroidy. Steroidy bývají účinné, ale při dlouhodobém užívání vysokých dávek mohou mít nežádoucí účinky. Snížení dávky steroidů může také vyvolat znovuzplanutí GCA. Přidáním přípravku RoActemra k léčbě lze zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu GCA.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek RoActemra používat

Nepoužívejte přípravek RoActemra:

- jestliže jste alergický(á) na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte aktivní, závažnou infekci.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, oznamte to lékaři. Přípravek RoActemra nepoužívejte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku RoActemra se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Jestliže se u Vás vyskytnou **alergické reakce**, jako je tíseň na hrudi, pískoty, závažná závrať nebo pocit na omdlení, otok rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivka nebo vyrážka během aplikace nebo po aplikaci injekce, **okamžitě to oznamte lékaři**.
- Pokud se u Vás objevily po podání přípravku RoActemra jakékoliv příznaky alergické reakce, neaplikujte další dávku bez porady s lékařem a další dávku aplikujte teprve tehdy, až Vám to lékař povolí.
- Jestliže máte jakoukoliv **infekci**, krátce nebo dlouhodobě trvající, nebo jestliže často trpíte infekcemi, okamžitě se obraťte na lékaře, pokud se nebudete cítit dobře. Přípravek RoActemra může omezit schopnost organismu bránit se infekcím a může zhoršit stávající infekci nebo zvýšit náchylnost k novým infekcím.
- Jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, oznamte to lékaři. Lékař u Vás před nasazením přípravku RoActemra zkontroluje projevy a příznaky tuberkulózy. Pokud se u Vás během léčby nebo po léčbě vyskytnou příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, netečnost, mírná horečka) nebo jakékoliv jiné infekce, okamžitě to oznamte lékaři.
- Jestliže jste měl(a) **vředy ve střevech** nebo **divertikulitidu** (zánět tlustého střeva jehož příčinou jsou střevní výčhlipky), oznamte to lékaři. Příznaky by zahrnovaly bolest břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou.
- Jestliže máte **onemocnění jater**, oznamte to lékaři. Lékař Vám může před použitím přípravku RoActemra nechat provést rozbor krve k vyšetření jaterních funkcí.
- Jestliže jste byl(a) **nedávno očkován(a)** nebo jestliže plánujete očkování, oznamte to lékaři. Všichni pacienti mají mít veškeré očkování zajištěno ještě před začátkem léčby přípravkem RoActemra. Některé druhy očkovacích látek se při léčbě přípravkem RoActemra nemají používat.
- Jestliže máte **nádorové onemocnění**, oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda přesto můžete přípravek RoActemra používat.
- Jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečních a cévních) onemocnění**, jako je zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, oznamte to lékaři. Tyto faktory je zapotřebí během léčby přípravkem RoActemra sledovat.
- Jestliže máte středně těžkou až těžkou **poruchu funkce ledvin**, lékař Vás bude sledovat.
- Jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před nasazením přípravku RoActemra Vám lékař nechá provést rozbor krve k vyloučení nízkého počtu bílých krvinek, nízkého počtu krevních destiček a vysokých hodnot jaterních enzymů.

Děti a dospívající

U pacientů mladších 18 let se aplikace přípravku RoActemra formou podkožní injekce nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek RoActemra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Přípravek RoActemra může ovlivnit účinky některých léků, a může být proto zapotřebí upravit jejich dávkování. Jestliže užíváte léky s obsahem některé z následujících léčivých látek, **oznamte to lékaři**:

- methylprednisolon, dexamethason k potlačení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin ke snížení hladiny cholesterolu
- blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin) k léčbě vysokého krevního tlaku
- teofylin k léčbě astmatu
- warfarin nebo fenprokumon k ředění krve
- fenytoin k léčbě záchvatů křečí
- cyklosporin k potlačení imunitní reakce při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam) k léčbě úzkosti.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek RoActemra s jinými přípravky k biologické léčbě RA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek RoActemra se nemá během těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy schopné otěhotnět musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pokud Vám má být nasazen přípravek RoActemra, přestaňte kojít a poraďte se s lékařem.

V kojení můžete pokračovat s odstupem nejméně 3 měsíců po poslední dávce. Není známo, zda je přípravek RoActemra vylučován do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může způsobit závrať. Jestliže máte závrať, neřidte ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek RoActemra používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba bude předepsána a zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA nebo GCA.

Doporučená dávka

Doporučená dávka přípravku pro všechny dospělé je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) jednou týdně.

Přípravek RoActemra se aplikuje podkožní (subkutánní) injekcí. Na začátku Vám může přípravek RoActemra (ACTPen®) aplikovat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař ale může rozhodnout, že si můžete přípravek RoActemra aplikovat sám (sama). V tom případě budete poučen(a), jak si máte přípravek RoActemra aplikovat.

V případě dotazů týkajících se aplikace injekce se zeptejte lékaře. Podrobný návod k aplikaci je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste užil(a) více přípravku RoActemra, než jste měl(a)

Přípravek RoActemra se aplikuje z jediného předplněného pera, předávkování je proto nepravděpodobné. V případě obav se ale obraťte na lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek RoActemra

Je velmi důležité užívat přípravek RoActemra přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky. Jestliže přípravek RoActemra užíváte jednou týdně a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to do 7 dnů od plánovaného termínu dávky, aplikujte si vynechanou dávku v dalším plánovaném termínu. Jestliže přípravek RoActemra užíváte každé dva týdny a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to do 7 dnů od plánovaného termínu dávky, aplikujte si vynechanou dávku okamžitě a další dávku v dalším plánovaném termínu. Jestliže přípravek RoActemra užíváte jednou týdně anebo každé dva týdny a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to po více než 7 dnech, anebo jestliže si nejste jisti, kdy máte přípravek RoActemra aplikovat, obraťte se na lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek RoActemra

Bez porady s lékařem přípravek RoActemra nevysazujte.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek RoActemra nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i 3 měsíce nebo později po poslední dávce přípravku RoActemra.

Možné závažné nežádoucí účinky: okamžitě informujte lékaře.

Následující nežádoucí účinky jsou časté, mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažných infekcí:

- horečka a zimnice
- puchýře v ústech nebo na kůži
- bolest žaludku.

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- utahanost,
- bolest břicha,
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí).

Pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** informujte lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout nejméně u 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako je kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi.

Časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary v ústech (herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), občas s horečkou a zimnicí
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (z přecitlivělosti)
- oční infekce (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- hromadění tekutin (otok) v nohou, přibrání na váze
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevním obraze (neutropenie, leukopenie)
- abnormální jaterní testy (zvýšené aminotransferázy)
- zvýšený bilirubin v krevním obraze
- reakce v místě vpichu
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve).

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku)
- zarudlé oteklé oblasti v ústech
- vysoká hodnota tuku v krvi (triglyceridy)
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy.

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže),
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální]),
- zánět jater (hepatitida), žloutenka.

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů

- nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček v krevních testech,
- selhání jater.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek RoActemra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku předplněného pera za zkratkou EXP a krabičce za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek RoActemra podán během 8 hodin a musí být uchováván při teplotě do 30 °C.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, není bezbarvý až lehce nažloutlý nebo pokud je jakákoliv část předplněného pera poškozena.

S perem se nesmí třepat. Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během 3 minut, aby se zabránilo vysychání léku a ucpaní jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu, musíte je vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se fialový proužek po stisknutí aktivačního tlačítka nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nepropíchnutelné nádoby. Předplněné pero nepoužívejte opakovaně. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek RoActemra obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumabum.
Jedno předplněné pero obsahuje tocilizumabum 162 mg v 0,9 ml.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin, arginin-hydrochlorid, methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek RoActemra vypadá a co je obsahem balení

Přípravek RoActemra je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až nažloutlý.

Přípravek RoActemra se dodává v předplněném peru s 0,9 ml injekčního roztoku obsahujícího tocilizumabum 162 mg.

Jedno balení obsahuje 4 předplněná pera **a vícenásobná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.**

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Malta

(See Ireland)

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

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

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

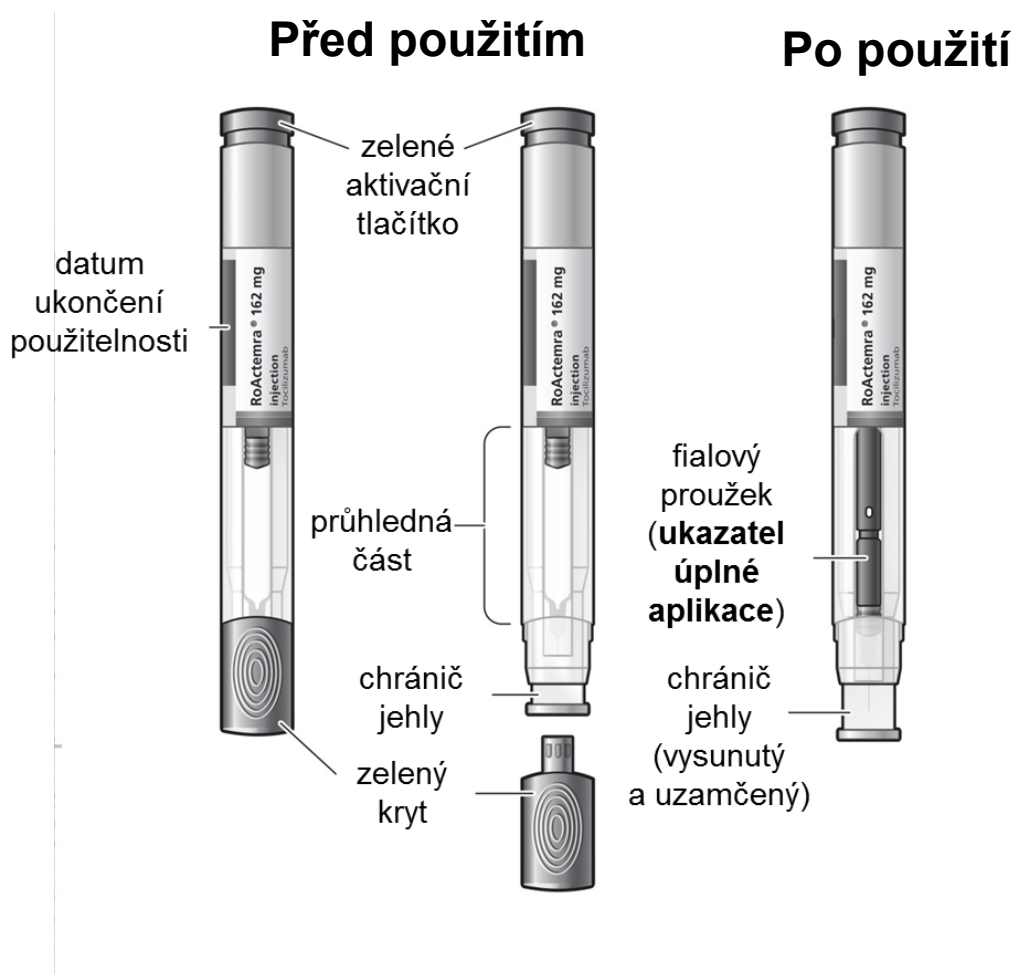
Co potřebujete vědět k bezpečnému použití předplněného pera s přípravkem RoActemra (ACTPen)?

Před prvním použitím a po každém novém předpisu předplněného pera s přípravkem RoActemra si přečtete příložený návod k použití a řiďte se jím. Před prvním použitím předplněného pera s přípravkem RoActemra požádejte lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázal(a), jak máte injekci správně aplikovat.

Upozornění: Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v originálním balení v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C (36 °F do 46 °F). **Chraňte před mrazem.**

- **Neodstraňujte kryt předplněného pera, dokud nejste připraven(a) k aplikaci přípravku RoActemra.**
- **Nikdy se nesnažte předplněné pero rozebírat.**
- **Předplněné pero nepoužívejte opakovaně.**
- **Neaplikujte injekci přes šaty.**
- **Nenechávejte předplněné pero bez dozoru.**
- **Uchovávejte přípravek mimo dosah dětí.**

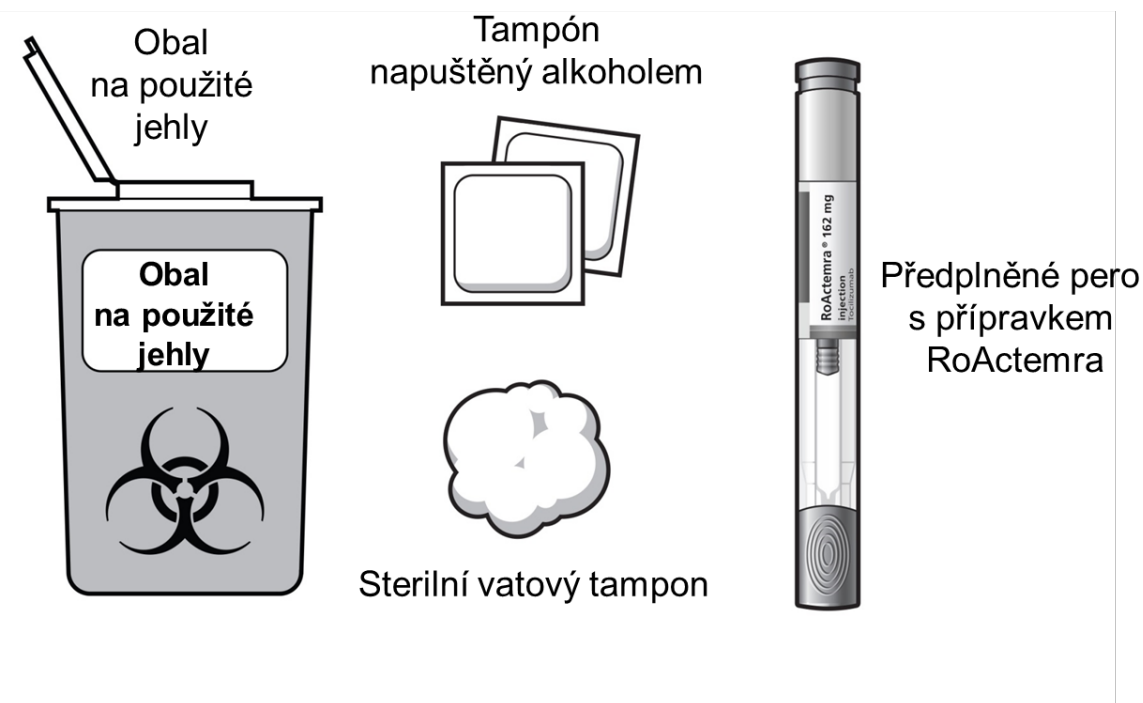
Součásti předplněného pera s přípravkem RoActemra (viz obrázek A)



Obrázek A

Pomůcky k aplikaci injekce z předplněného pera s přípravkem RoActemra (viz obrázek B):

- 1 předplněné pero s přípravkem RoActemra
- 1 tampón napuštěný alkoholem
- 1 sterilní vatový tampon nebo gáza
- 1 nádoba odolná proti propíchnutí nebo obal na použité jehly k bezpečné likvidaci krytu předplněného pera a použitého předplněného pera (viz 4. krok „Likvidace předplněného pera“)



Obrázek B

1. krok. Příprava k aplikaci přípravku RoActemra

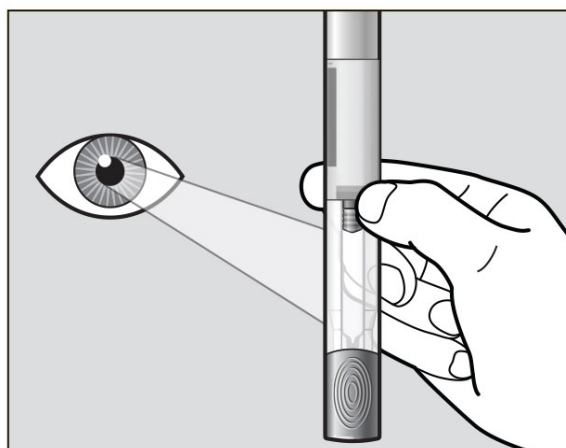
Najděte si příjemné místo s čistou, rovnou pracovní plochou.

- Vyjměte balení s předplněným perem z chladničky.
- Pokud balení otevíráte poprvé, zkontrolujte, zda je řádně uzavřeno. Pokud se zdá, že balení již někdo otevíral, předplněné pero nepoužívejte.
- Zkontrolujte, zda balení s předplněným perem není poškozeno. Pokud se zdá, že balení je poškozeno, předplněné pero s přípravkem RoActemra nepoužívejte.
- Zkontrolujte datum ukončení použitelnosti vyznačené na balení s předplněným perem. Po uplynutí doby použitelnosti předplněné pero nepoužívejte, nemusí to být bezpečné.
- Otevřete balení a vyjměte z něj jedno předplněné pero s přípravkem RoActemra k jednorázovému použití.
- Všechna zbývající předplněná pera v balení uložte zpět do chladničky.
- Zkontrolujte datum ukončení použitelnosti vyznačené na předplněném peru s přípravkem RoActemra (viz obrázek A). Po uplynutí doby použitelnosti předplněné pero nepoužívejte, nemusí to být bezpečné. Předplněné pero po uplynutí doby použitelnosti bezpečně uložte do obalu na použité jehly a použijte nové předplněné pero.
- Zkontrolujte, zda není předplněné pero poškozené. Pokud se zdá, že je předplněné pero poškozené, nebo pokud jste předplněné pero neúmyslně upustil(a), nepoužívejte je.
- Položte předplněné pero na čistou, rovnou plochu a nechte je 45 minut ležet při pokojové teplotě, aby se ohřálo. Aplikace injekce z předplněného pera, které se neohřálo na pokojovou teplotu, by byla nepříjemná a mohla by trvat déle.

- Ohřívání nijak neurychluje, např. ohřevem v mikrovlnné troubě nebo ponořením předplněného pera do teplé vody.
- Nenechávejte předplněné pero ohřát na přímém slunci.

Během ohřívání předplněného pera s přípravkem RoActemra na pokojovou teplotu nesnímejte zelený kryt.

- Uchopte předplněné pero s přípravkem RoActemra zeleným krytem dolů (**viz obrázek C**).



Obrázek C

- Zaměřte se na průhlednou část pera. Zkontrolujte roztok v předplněném peru s přípravkem RoActemra (**viz obrázek C**). Měl by být čirý a bezbarvý až nažloutlý. Pokud je roztok zkalen, zbarven nebo obsahuje jakékoliv shluky nebo pevné částice, přípravek RoActemra neaplikujte. Předplněné pero bezpečně uložte do obalu na použité jehly a použijte nové předplněné pero.
- Důkladně si umyjte ruce vodou s mýdlem.

2. krok. Výběr a příprava místa vpichu

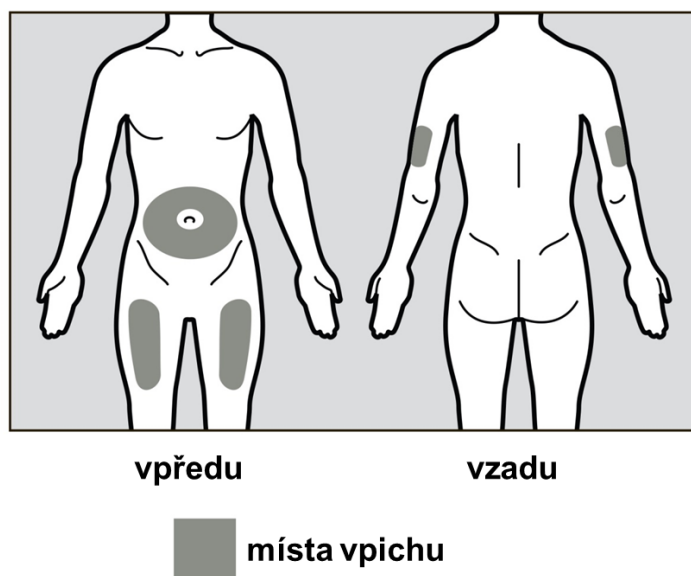
Výběr místa vpichu

- Doporučenými místy vpichu je přední část stehna nebo břicho kromě 2 palců (5 cm) kolem pupíku (**viz obrázek D**).
- Pokud injekci aplikuje pečovatel, použít lze i vnější část paže. Nesnažte se aplikovat injekci do paže sám (sama) (**viz obrázek D**).

Obměna místa vpichu

- Ke každé nové injekci zvolte jiné místo vpichu nejméně 1 palec (2,5 cm) od místa předchozí injekce.

- Injekci neaplikujte do znamének, jizev, modřin nebo míst s citlivou, zarudlou, ztvrdlou nebo porušenou kůží.



Obrázek D

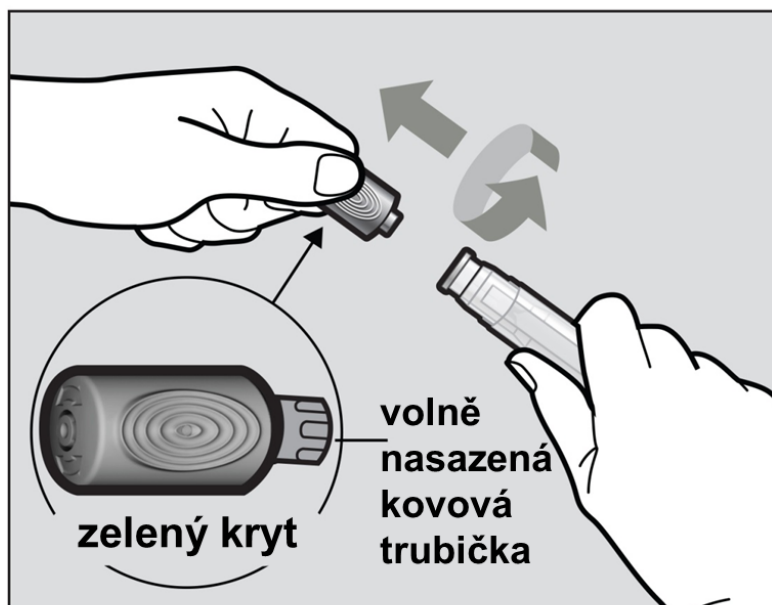
Příprava místa vpichu

- Kruhovým pohybem otřete místo vpichu tampónem s alkoholem a nechte je přirozeně oschnout, aby se snížila pravděpodobnost infekce. Před injekcí už se očištěného místa nedotýkejte.
- Očištěné místo neovívejte ani neofukujte.

3. krok. Aplikace injekce

- Uchopte předplněné pero s přípravkem RoActemra pevně do jedné ruky. Druhou rukou otočte a stáhněte zelený kryt (**viz obrázek E**). Zelený kryt obsahuje volně nasazenou kovovou trubičku.

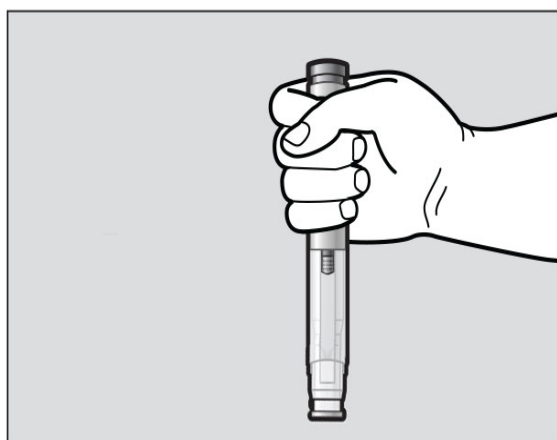
- Pokud se Vám nepodaří zelený kryt stáhnout, požádejte pečovatele o pomoc nebo se obraťte na lékaře.



Obrázek E

Upozornění: nedotýkejte se chrániče jehly na horním konci předplněného pera pod průhlednou částí pera (viz obrázek A), abyste se nezranil(a) o jehlu.

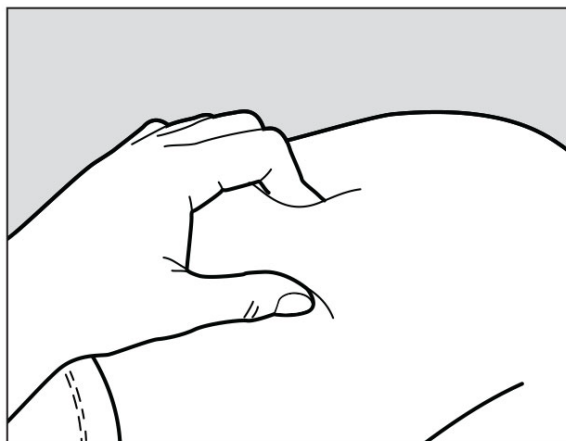
- Uložte zelený kryt do obalu na použité jehly.
- Předplněné pero je po sejmutí zeleného krytu připraveno k použití. Pokud předplněné pero nepoužijete do 3 minut od sejmutí krytu, uložte předplněné pero do obalu na použité jehly a použijte nové předplněné pero.
- Zelený kryt po sejmutí nikdy znovu nenasazujte.
- Uchopte předplněné pero pohodlně jednou rukou za horní část, abyste viděl(a) na průhlednou část předplněného pera (viz obrázek F).



Obrázek F

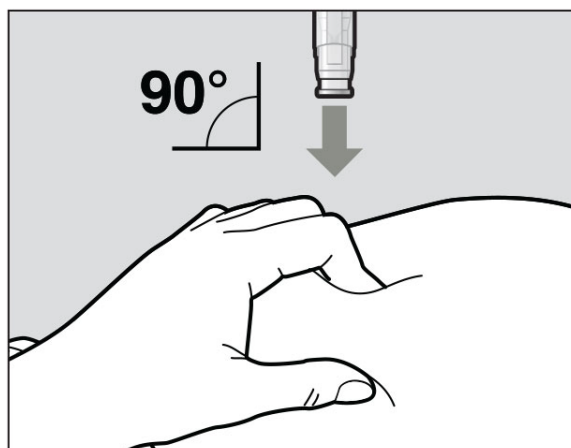
- Prsty druhé ruky jemně sevřete kůži v očištěném místě, abyste vytvořil(a) kožní řasu pro vpich (viz obrázek G). Ke správné aktivaci předplněného pera je zapotřebí pevná kožní řasa.

- Sevření kůže mezi prsty je důležité, abyste jehlu zavedl(a) pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalu). Injekce aplikovaná do svalu by mohla být nepříjemná.



Obrázek G

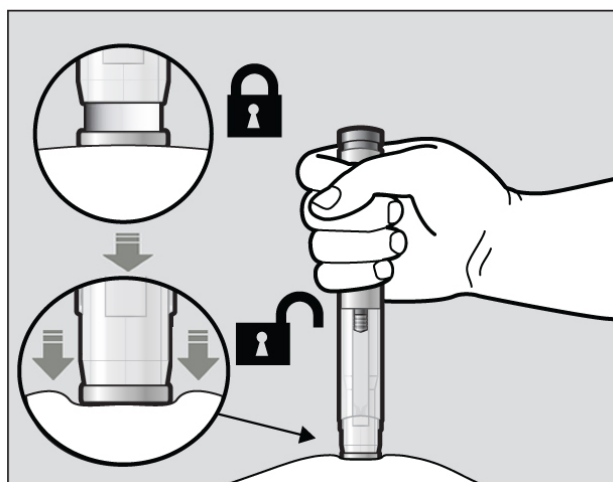
- Stále ještě **netiskněte** zelené aktivační tlačítko.
- Přiložte předplněné pero pod úhlem 90° chráničem jehly ke kožní řase (**viz obrázek H**).
- Je důležité použít správný úhel, aby byl přípravek zaveden pod kůži (do tukové tkáně); injekce by jinak mohla být nepříjemná a přípravek by nemusel účinkovat.



Obrázek H

- Před použitím předplněného pera musíte nejprve odemknout zelené aktivační tlačítko.

- Aby se tlačítko odemklo, zatlačte pevně předplněným perem proti kožní řase, až chránič jehly zajede úplně dovnitř (**viz obrázek I**).



Obrázek I

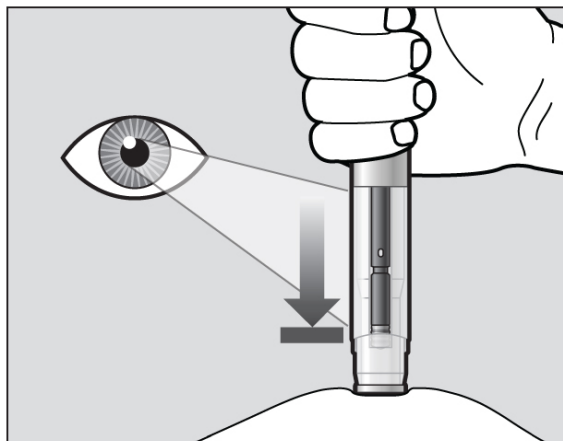
- Neuvolňujte tlak, aby chránič jehly nevyjel ven.
- Pokud chránič jehly nezůstane úplně uvnitř pera, zelené aktivační tlačítko se Vám nepodaří stisknout.
- Nadále svírejte kožní řasu a přidržujte předplněné pero na místě.
- Stiskněte zelené aktivační tlačítko. Ozve se cvaknutí a injekce se začne aplikovat. Držte zelené tlačítko stisknuté a nadále pevně tlače předplněné pero proti kůži (**viz obrázek J**). Pokud se Vám nepodaří začít s aplikací injekce, požádejte o pomoc pečovatele nebo se obraťte na lékaře.



Obrázek J

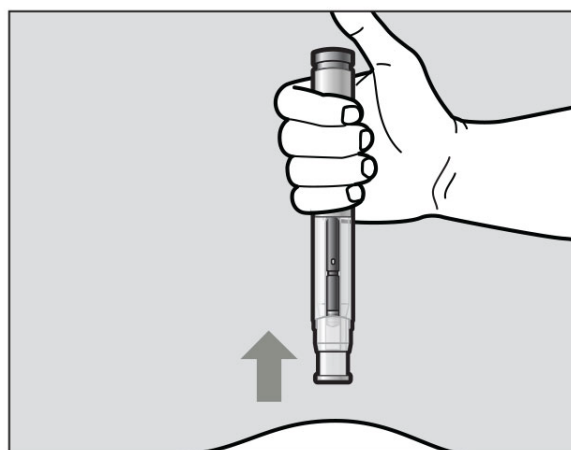
- Během injekce se bude posouvat fialový proužek uvnitř průhledné části pera (**viz obrázek K**).

- Zkontrolujte, zda se fialový proužek posouvá až do konce, aby byla aplikována úplná dávka přípravku.



Obrázek K

- Injekce může trvat až 10 vteřin.
- Během injekce můžete zaslechnout druhé cvaknutí, ale předplněné pero i nadále tlačte pevně proti kůži, dokud se fialový proužek nezastaví.
- Jakmile se fialový proužek zastaví, uvolněte zelené tlačítko. Oddalte předplněné pero rovně pod úhlem 90° od místa vpichu, abyste vytáhnul(a) jehlu z kožní řasy. Chránič jehly tím vyjede zpět z pera, překryje jehlu a uzamkne ji (**viz obrázek L**).



Obrázek L

- Zkontrolujte, zda je průhledná část pera vyplněna fialovým proužkem (**viz obrázek L**).
- Pokud není průhledná část pera vyplněna fialovým proužkem, pak:
 - nemuselo dojít k uzamčení chrániče jehly. **Nedotýkejte** se chrániče jehly předplněného pera, abyste se nezranil(a) o jehlu. Není-li jehla překryta, opatrně uložte předplněné pero do obalu na použité jehly, abyste se přitom nezranil(a) o jehlu.
 - Nemusel(a) jste dostat úplnou dávku přípravku RoActemra. **Nesnažte** se opakovaně použít předplněné pero. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Po aplikaci injekce

- Místo vpichu může mírně krváčet. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampon nebo gázu.
- Místo vpichu **nemněte**.
- V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt náplastí.

4. krok. Likvidace předplněného pera

- Předplněné pero s přípravkem RoActemra nepoužívejte opakovaně.
- Použité předplněné pero uložte do obalu na použité jehly (viz „**Jak mám zlikvidovat předplněná pera?**“).
- Nenasazujte zpět na předplněné pero kryt.
- Pokud injekci aplikuje jiná osoba, musí být také opatrná při vytahování předplněného pera a jeho likvidaci, aby se náhodně nezranila o jehlu a nedošlo k přenosu infekce.

Jak mám zlikvidovat předplněná pera?

- Použité předplněné pero a zelený kryt uložte ihned po použití do obalu na použité jehly (viz **obrázek M**).
- Použité předplněné pero a zelený kryt nevyhazujte do (nelikvidujte prostřednictvím) směsného odpadu a nerecyklujte je.



Obrázek M

- Obal na použité jehly po naplnění zlikvidujte podle pokynů lékaře nebo lékárníka.
- Obal na použité jehly vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte předplněné pero s přípravkem RoActemra a obal na použité jehly mimo dosah dětí.

Záznam o injekci

- Zaznamenejte datum, čas a konkrétní část těla, do které byla injekce aplikována. Součástí záznamu mohou být i dotazy nebo obavy týkající se injekce, abyste se na ně mohl(a) zeptat lékaře.

V případě jakýchkoliv dotazů nebo obav týkajících se předplněného pera s přípravkem RoActemra se obraťte na lékaře se znalostí přípravku RoActemra.