

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 20 mg tocilizumabum*

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 křečka 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 metotrexátem (MTX) je indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy (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 metotrexátem.

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 (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.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA nebo pJIA. Všichni pacienti léčení přípravkem RoActemra by měli obdržet Kartu pacienta léčeného přípravkem RoActemra.

Pacienti s RA

Dávkování

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)

- Odchyly 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 léčení 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 x 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 /μl)	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání přípravku RoActemra Pokud bude počet trombocytů > 100 x 10 ³ /μl, 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

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 přípravku RoActemra u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

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.

- 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 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	Přerušte podávání přípravku RoActemra Pokud se ANC zvýší na > 1 x 10 ⁹ /l, léčbu přípravkem RoActemra znovu začněte
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 přípravku RoActemra u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Nejsou dostupné žádné údaje.

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 pacientů ve věku 65 let a starších není požadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není požadována úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání RoActemry 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 a pJIA podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze.

Pacienti s RA, pacienti se sJIA a pJIA 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 a pJIA 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

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 by mělo být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři by měli 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 časné 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 a pJIA by měli 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) by měli 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, chrápnutí/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 by měl 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, by měli být okamžitě vyšetřeni pro možnost časné 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 by pacientům s aktivním jaterním onemocněním nebo jaterním poškozením měla být věnována pozornost (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšení jaterních transamináz

V klinických studiích bylo při léčbě přípravkem RoActemra často hlášeno přechodné nebo intermitentní mírné až středně závažné zvýšení jaterních transamináz, bez progresu jaterního poškození (viz bod 4.8). Pokud byl v kombinaci s přípravkem RoActemra podáván potencionálně 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.

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

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

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

Hematologické odchylky

Při léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v kombinaci s MTX byl pozorován pokles neutrofilů a krevních destiček (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 krevních destiček (tj. počet destiček nižší než $100 \times 10^3/\mu l$), měla by jim být věnována zvláštní pozornost. U pacientů, u kterých je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ nebo počet destiček $< 50 \times 10^3/\mu l$, 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 krevních destiček 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 krevních destiček 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 by měli být léčeni podle místních klinických doporučení pro léčbu hyperlipidémie.

Neurologické poruchy

Lékař by měl 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. 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 měli by 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 lék obsahuje 1,17 mmol (nebo 26,55 mg) sodíku v maximální dávce 1 200 mg. Pacienti na dietě se sníženým obsahem sodíku by toto měli vzít v úvahu. Dávky pod 1 025 mg tohoto léku obsahují méně než 1 mmol sodíku (23 mg), tj. v podstatě sodík neobsahují.

Pediatrická 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 by měli být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, teofylin, warfarin, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločas 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 / embry-fetálního úmrtí při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek RoActemra by neměl 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 by měl 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

Pacienti s RA

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

Bezpečnost tocilizumabu 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 (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 dvojité 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 shrnuté v Tabulce 1 jsou řazeny podle tříd orgánových systémů a kategorií frekvencí, s užitím následující terminologie: 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. Shrnutí 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

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
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 tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka	
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	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		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

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

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, kokcidioidomykózy 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 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 tocilizumabu a vyžadující přerušování léčby byla zaznamenána u 13 pacientů z 3778 (0,3 %) 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:

Neutrofilů

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.

Krevní destičky

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu krevních destiček pod $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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 krevních destiček 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 > 5 x 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. Tato zvýšení nebyla spojená s klinicky relevantním zvýšením přímého bilirubinu, ani nebyla spojena s klinickými známkami hepatitidy nebo jaterní nedostatečnosti. 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 RoActemru, 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost tocilizumabu v pediatrické populaci v indikaci pJIA a sJIA je uvedena 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 popsány níže a jsou řazeny v Tabulce 2 podle tříd orgánových systémů a kategorií frekvencí, s užitím následující terminologie: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

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

Třída orgánových systémů	Preferovaný termín	Frekvence		
		Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace				
	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 krevních destiček		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

Bezpečnost tocilizumabu u pacientů s pJIA byla hodnocena 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.

Krevní destičky

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem bylo u 1 % pacientů zaznamenáno snížení počtu krevních destiček 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 $\geq 3 \times$ ULN objevily u 3,7 % resp. < 1 % pacientů.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního sledování u všech populací léčených tocilizumabem se elevace celkového cholesterolu nad 1,5 až 2 x ULN objevila u jednoho pacienta (0,5 %) a elevace LDL nad 1,5 až 2 x ULN také u jednoho pacienta (0,5 %).

Pacienti se sJIA

Bezpečnost tocilizumabu u pacientů se sJIA byla hodnocena 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 tocilizumab z důvodu zhoršení onemocnění, byli pacienti léčeni v pokračující 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 tocilizumabem 344,7 na 100 pacientoroků a ve skupině léčené placebem 287,0 na 100 pacientoroků. V pokračující otevřené rozšířené fázi (část II) zůstával celkový výskyt infekcí podobný, a to 306,6 na 100 pacientoroků.

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt závažných infekcí ve skupině léčené tocilizumabem 11,5 na 100 pacientoroků. Během jednoho roku pokračující otevřené rozšířené fáze studie zůstával 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 podceněna z důvodu interference tocilizumabu s testem a vyšší koncentrací léku pozorované u dětí ve srovnání s dospělými.

Neutrofilů

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

Krevní destičky

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

V pokračující otevřené rozšířené fázi studie se pokles počtu krevních destiček 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 pokračující otevřené rozšířené fázi studie se elevace ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ objevily u 12 % a AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 se elevace celkového cholesterolu $> 1,5 \times \text{ULN}$ až $2 \times \text{ULN}$ objevily u 1,5 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a u žádného pacienta ve skupině léčené placebem. Elevace LDL $> 1,5 \times \text{ULN}$ až $2 \times \text{ULN}$ se objevily u 1,9 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem a u 0 % pacientů ve skupině léčené placebem.

V pokračující otevřené rozšířené fázi studie se vzorec a incidence elevací lipidových parametrů shodovaly s údaji z 12týdenní kontrolované fáze studie.

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.

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 membránovou 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) a sérového amyloidu A (SAA). V souladu s účinky na reaktanty akutní fáze byla léčba tocilizumabem spojena s poklesem počtu krevních destiček 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, dvojité 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 placebu a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně každé čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebu 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 pokračujících 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 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 = 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 - Metotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Velká klinická odpověď

Po 2 letech léčby tocilizumabem s MTX dosáhlo 14 % pacientů velké 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 štěrbin. 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 - Metotrexát

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 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 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 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 krevních destiček, 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).

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu v léčbě aktivní sJIA byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojité 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 6.

Tabulka 6. 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 $\geq 0,13$), 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 ($p < 0,0001$).

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 placebem 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 7. 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 odpovědí 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 7. Výskyt odpovědi JIA ACR ve 40. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami (procento pacientů)

<u>Výskyt odpovědi</u>	<u>Tocilizumab</u> <u>N=82</u>	<u>Placebo</u> <u>N=81</u>
<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 8 níže.

Tabulka 8. 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.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem RoActemra u všech podskupin pediatrické populace s revmatoidní artritidou a udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem RoActemra u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s juvenilní idiopatickou artritidou. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s RA

Absorpce

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databází složených z 1793 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 a 8 mg/kg tocilizumabu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr \pm SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v rovnovážném stavu = $35\,000 \pm 15\,500$ h μ g/ml, minimální koncentrace (C_{\min}) = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml a maximální koncentrace (C_{\max}) = $183 \pm 85,6$ μ g/ml a kumulační poměry pro AUC a C_{\max} byly malé, 1,22 resp. 1,06. Akumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,35), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Rovnovážný 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 rovnovážném stavu $55\,500 \pm 14\,100$ μ g•h/ml, C_{\min} tocilizumabu $19,0 \pm 12,0$ μ g/ml a C_{\max} tocilizumabu 269 ± 57 μ g/ml, což jsou vyšší hodnoty, než hodnoty při průměrné expozici u souboru pacientů (AUC = $35\,000 \pm 15\,500$ h μ g/ml, C_{\min} = $9,74 \pm 10,5$ μ g/ml and C_{\max} = $183 \pm 85,6$ μ g/ml). Křivka odpovědi na dávku se u tocilizumabu při vyšších expozicích zplošťuje, 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 3,5 l a periferní distribuční objem 2,9 l, což vedlo k distribučnímu objemu 6,4 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 12,5 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 rovnovážném stavu po podání dávky 8 mg/kg každé 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu od 14 do 8 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 rovnovážném stavu byla při dávce 8 mg/kg předpokládaná hodnota AUC 2,7 x a hodnota C_{\min} 6,5 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 75 pacientů se sJIA léčených dávkou 8 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 12 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg) podanou každé 2 týdny. Předpovězená průměrná (\pm SD) hodnota AUC_{2týdny} tocilizumabu byla $32\,200 \pm 9\,960$ μ g•h/ml, C_{\max} $245 \pm 57,2$ μ g/ml a C_{\min} $57,5 \pm 23,3$ μ g/ml. Koeficient akumulace pro C_{\min} (týden 12/týden 2) byl $3,2 \pm 1,3$. C_{\min}

tocilizumabu se stabilizovala po týdnu 12. Průměrné předpokládané parametry expozice tocilizumabu byly podobné v obou skupinách tělesné hmotnosti.

U pacientů se sJIA byl centrální distribuční objem 35 ml/kg a periferní distribuční objem 60 ml/kg, což vedlo k distribučnímu objemu 95 ml/kg v ustáleném stavu. Lineární clearance, odhadovaná jako parametr v populační farmakokinetické analýze, byla 0,142 ml/hod/kg.

Poločas tocilizumabu u pacientů se sJIA je ve 12. týdnu až 23 dnů v obou kategoriích tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost \geq 30 kg nebo 12 mg/kg pro tělesnou hmotnost $<$ 30 kg).

Pacienti s pJIA:

Farmakokinetika tocilizumabu byla stanovena za použití populační farmakokinetické analýzy databáze, kterou tvořilo 188 pacientů s pJIA.

Následující parametry odpovídají léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg /kg (pacienti s tělesnou hmotností \geq 30 kg) podávané každé 4 týdny. Předpovězená průměrná (\pm SD) hodnota $AUC_{4týdny}$ tocilizumabu byla 29500 ± 8660 μ g·hod/ml, C_{max} 182 ± 37 μ g/ml a C_{min} $7,49 \pm 8,20$ μ g/ml.

Následující parametry odpovídají léčbě tocilizumabem v dávce 10 mg/kg (pacienti s tělesnou hmotností $<$ 30 kg) podávané každé 4 týdny. Předpovězená průměrná (\pm SD) hodnota $AUC_{4týdny}$ tocilizumabu byla 23200 ± 6100 μ g·hod/ml, C_{max} 175 ± 32 μ g/ml a C_{min} $2,35 \pm 3,59$ μ g/ml.

Poměr akumulace byl 1,05 a 1,16 pro $AUC_{4týdny}$ a 1,43 a 2,22 pro C_{min} pro dávku 10 mg/kg (tělesná hmotnost $<$ 30 kg) resp. 8 mg/kg (tělesná hmotnost \geq 30 kg). Akumulace u C_{max} nebyla pozorována.

U pacientů s pJIA byl centrální distribuční objem 50 ml/kg a periferní distribuční objem 53 ml/kg, což vedlo k distribučnímu objemu v ustáleném stavu 103 ml/kg. Odhad lineární clearance jako parametru populační farmakokinetické analýzy byl 0,146 ml/hod/kg.

Poločas tocilizumabu u pacientů s pJIA je až do 16. dne pro obě kategorie tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost \geq 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 myší 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 myší 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 myšími analogy nevyvolala toxicitu u mladých myší. 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 na 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 krabici, 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 by měly 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

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 a pJIA 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

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

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/>.

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

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 význačného 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 a pJIA 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, ve spolupráci s národní autoritou ještě před jeho distribucí.

Informační balíček pro lékaře by měl obsahovat následující základní součásti:

- Souhrn údajů o přípravku
- 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
- Závažné infuzní reakce a jejich léčbu
- Závažné reakce přecitlivělosti a jejich léčbu
- Riziko gastrointestinálních perforací především u pacientů s anamnézou divertikulitidy nebo střevních ulcerací
- Hlášení závažných nežádoucích účinků léku
- Informační balíček pro pacienta (předávaný pacientům zdravotnickými pracovníky)
- Diagnóza 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 infuzi
 - Příprava infuze
 - Rychlost podávání infuze
- Sledování pacienta z důvodu možných reakcí na infuzi
- Hlášení závažných nežádoucích účinků

Informační balíček pro pacienta by měl obsahovat následující základní součásti:

- Příbalovou informaci pro pacienta
- 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 alergických reakcí.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

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 80 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, sacharóza, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda na 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 Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Velká Británie

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

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 na 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 Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Velká Británie

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

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 400 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Polysorbát 80, sacharóza, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda na 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 Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Velká Británie

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

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

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

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 se používá k léčbě dospělých** se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA), autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. 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 obvykle podává v kombinaci s metotrexátem. Přípravek RoActemra se však může podávat samostatně, pokud Váš lékař rozhodne, že metotrexát pro Vás není vhodný.

- **Přípravek RoActemra se rovněž používá k léčbě 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 metotrexátem nebo samotný.
- **Přípravek RoActemra se rovněž používá k léčbě pacientů 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 metotrexátem nebo samotný.

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

Před použitím přípravku RoActemra 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 byl(a)** (dítě nebo dospělý) **v nedávné době očkovan(a), nebo pokud očkování plánujete**, 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 Vás v minulosti vyskytl **syndrom aktivace makrofágů**, který aktivuje a způsobuje nekontrolované dělení určitých krevních buněk, sdělte to svému lékaři. Váš lékař se rozhodne, zda můžete přípravek RoActemra nadále užívat.

Další léčivé přípravky a přípravek RoActemra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (nebo které užívá Vaše dítě, pokud je pacientem), které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek RoActemra může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Měl(a) byste informovat svého lékaře (u pacientů se sJIA a pJIA by měli lékaře informovat rodiče/opatrovníci), jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- 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, používá se jako **látka 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 kojít a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechte odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojít.

Není známo, zda přípravek RoActemra prochází do mateřského mléka.

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv na plodnost při léčbě tocilizumabem.

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.

Použití u dětí a dospívajících

Děti ve věku 2 let a starší se sJIA

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na tělesné hmotnosti.

- Pokud vážíte méně než 30 kg: dávka je **12 mg na kilogram tělesné hmotnosti**
- Pokud vážíte 30 kg nebo více, dávka je **8 mg na 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 ve věku 2 let a starší s pJIA

Obvyklá dávka přípravku RoActemra závisí na tělesné hmotnosti.

- Pokud vážíte méně než 30 kg: dávka je **10 mg na kilogram tělesné hmotnosti**
- Pokud vážíte 30 kg nebo více, dávka je **8 mg na 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.

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 mohou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku RoActemra.

Možné časté závažné nežádoucí účinky sdělte lékaři.

Infekce:

- horečka a zimnice,
- puchýře v ústech a na kůži,
- bolest žaludku.

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.

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.

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

- nízký počet bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček v krevních testech.

Pacienti se sJIA

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u pacientů s RA, které jsou uvedeny výše, s výjimkou zánětu nosohltanu, sníženého počtu bílých krvinek, zvýšených hodnot testů jaterních funkcí (jaterních transamináz) a průjmu, které byly hlášeny častěji.

Pacienti s pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u pacientů s RA, které jsou uvedeny výše, s výjimkou zánětu nosohltanu, bolesti hlavy, pocitu na zvracení a sníženého počtu bílých krvinek, které byly hlášeny častěji.

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 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 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, dodekahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, voda na 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 Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Velká Británie

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:**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.

Pacienti s RA

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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 populacePacienti se sJIA a s pJIA 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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 koncentráту přípravku RoActemra potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту 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.