

▼ Questo medicinale è soggetto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò consentirà una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare eventuali reazioni avverse sospette. Vedere paragrafo 4.8 per come segnalare le reazioni avverse

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tyenne 162 mg soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna penna pre-riempita contiene 162 mg di tocilizumab in 0,9 mL.

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna pre-riempita.

Soluzione di aspetto limpido e da incolore a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

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

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

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

Tyenne in associazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore a 12 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX (vedere paragrafo 4.2). Tyenne può essere somministrato come monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX.

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Tyenne in formulazione sottocutanea viene somministrato con l'ausilio di una penna pre-riempita monouso. Il trattamento deve essere iniziato da operatori sanitari esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'AR, della AIGs, della AIGp e/o dell'ACG.

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

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

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

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

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

### Posologia

#### *AR*

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

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

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

#### *ACG*

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

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

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

#### *AR e ACG*

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

- Anormalità degli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

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

- Bassa conta piastrinica

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

#### *AR e ACG*

##### *Dose dimenticata*

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

##### *Popolazioni particolari*

###### Anziani

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

###### Compromissione renale

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

###### Compromissione epatica

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

###### Pazienti pediatrici

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

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

###### Pazienti affetti da AIGs

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

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

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

### Pazienti affetti da AIGp

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

La penna pre-riempita non deve essere usata per trattare pazienti pediatriche di età < 12 anni.

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

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

- Anomalie negli enzimi epatici

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

- Bassa conta assoluta dei neutrofili (ANC)

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

- Bassa conta piastrinica

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

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

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

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

## Dose saltata

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

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

## Modo di somministrazione

Tyenne è per uso sottocutaneo.

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

La penna pre-riempita non deve essere agitata.

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tyenne in penna pre-riempita sono fornite nel foglio illustrativo, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

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

Infezioni attive, gravi (vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Tocilizumab in formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa.

## Tracciabilità

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

## Infezioni

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

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

## Tubercolosi

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

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

## Riattivazione virale

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

## Complicanze della diverticolite

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

## Reazioni di ipersensibilità

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

## Epatopatia attiva e compromissione epatica

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

## Epatotossicità

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

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

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

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

## Anormalità ematologiche

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

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

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

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

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

## Parametri lipidici

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

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

## Disordini neurologici

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

## Neoplasie

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

## Vaccinazioni

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

## Rischio cardiovascolare

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

## Associazione con antagonisti del TNF

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

## ACG

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

## AIGs

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

## Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 0,9 mL, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

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

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

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza deriva dai 4 510 pazienti esposti a tocilizumab negli studi clinici; la maggior parte di questi pazienti ha preso parte a studi sulla AR (n = 4 009), mentre i restanti dati derivano da studi sulla ACG (n = 149), sulla AIGp (n = 240) e sulla AIGs (n = 112). Il profilo di sicurezza di tocilizumab in queste due indicazioni si conferma simile e indifferenziato.

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

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

### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Le ADR osservate con tocilizumab negli studi clinici e/o nell'esperienza post-marketing basate su segnalazioni spontanee, casi in letteratura e casi tratti da programmi di studi non interventistici sono elencate nella Tabella 1 e presentate per classe sistemico-organica secondo MedDRA. La categoria di frequenza corrispondente di ogni ADR si basa sulla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ) o molto raro ( $< 1/10 000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1: Elenco delle ADR verificatesi nei pazienti trattati con tocilizumab**

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza con termine preferito			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie aeree superiori	Cellulite, polmonite, herpes simplex orale, herpes zoster	Diverticolite	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, neutropenia, ipofibrinogenemia		
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi (fatale) <sup>1, 2, 3</sup>
Patologie endocrine			Ipotiroidismo	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia*		Ipertrigliceridemia	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiro		

MedDRA Classificazione per sistemi e organi	Categoria di frequenza con termine preferito			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie dell'occhio		Congiuntivite		
Patologie vascolari		Iperensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dispnea		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, ulcerazione della bocca, gastrite	Stomatite, ulcera gastrica	
Patologie epatobiliari				Danno epatico da trattamento, epatite, ittero. Molto raro: insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, orticaria		Sindrome di Stevens-Johnson <sup>3</sup>
Patologie renali e urinarie			Litiasi renale	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Edema periferico, reazioni di ipersensibilità		
Esami diagnostici		Transaminasi epatiche aumentate, peso aumentato, bilirubina totale aumentata*		

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

<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.3

<sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4

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

#### *AR (Uso sottocutaneo)*

La sicurezza di tocilizumab in formulazione sottocutanea nel trattamento dell'AR comprende uno studio in doppio cieco, controllato e multicentrico, denominato SC-I. SC-I è stato uno studio di non inferiorità che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di tocilizumab 162 mg somministrato ogni settimana rispetto a tocilizumab 8 mg/kg somministrato per via endovenosa in 1 262 pazienti affetti da AR. A tutti i pazienti sono stati somministrati DMARD non biologici come terapia di fondo. La sicurezza e l'immunogenicità osservate con tocilizumab somministrato per via sottocutanea erano in linea con il profilo di sicurezza noto di tocilizumab in formulazione endovenosa e non sono state osservate nuove o inattese reazioni avverse al farmaco (vedere Tabella 1). Nei bracci sottocutanei è stata riscontrata una frequenza maggiore di reazioni correlate al sito di iniezione rispetto alle iniezioni sottocutanee di placebo nei bracci endovenosi.

#### Reazioni correlate al sito di iniezione

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

#### Anormalità ematologiche

##### Neutrofili

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

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

##### Piastrine

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

##### Aumenti delle transaminasi epatiche

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

### Parametri lipidici

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

### AIGs (Uso sottocutaneo)

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

### Infezioni

Il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab per via sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGs trattati con tocilizumab per via endovenosa.

### Reazioni correlate al sito di iniezione (ISR)

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

### Anomalie di laboratorio

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

### Parametri lipidici

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

### AIGp (Uso sottocutaneo)

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

### Infezioni

Nello studio su tocilizumab per via sottocutanea, il tasso di infezioni nei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab per via sottocutanea è risultato sovrapponibile a quello dei pazienti affetti da AIGp trattati con tocilizumab per via endovenosa.

### Reazioni correlate al sito di iniezione

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

### Anomalie di laboratorio

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

### Parametri lipidici

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

### ACG (Uso sottocutaneo)

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

### Infezioni

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

### Reazioni correlate al sito di iniezione

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

### Anormalità ematologiche

#### Neutrofili

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

#### Piastrine

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

#### Aumenti delle transaminasi epatiche

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

#### Parametri lipidici

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

### *AR (Uso endovenoso)*

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

Il periodo controllato in doppio cieco è stato di 6 mesi in quattro studi (studi I, III, IV e V) ed è stato fino a 2 anni in uno studio (studio II). Negli studi controllati in doppio cieco, 774 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 4 mg/kg in associazione a MTX, 1 870 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in associazione a MTX o altri DMARD e 288 pazienti hanno ricevuto tocilizumab 8 mg/kg in monoterapia.

La popolazione esposta a lungo termine include tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di tocilizumab o nel periodo di controllo in doppio cieco o nella fase di estensione in aperto degli studi. Dei 4 009 pazienti inclusi in questa popolazione, 3 577 hanno ricevuto il trattamento per almeno 6 mesi, 3 296 per almeno un anno, 2 806 hanno ricevuto il trattamento per almeno 2 anni e 1 222 per 3 anni.

### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

#### Infezioni

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

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

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

#### Patologia polmonare interstiziale

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

### Perforazione gastrointestinale

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

### Reazioni correlate all'infusione

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

La frequenza di reazioni anafilattiche (verificatesi in un totale di 8 pazienti su 4 009, 0,2%) è risultata di diverse volte maggiore con la dose di 4 mg/kg rispetto alla dose di 8 mg/kg. Reazioni di ipersensibilità clinicamente significative associate a tocilizumab e che hanno richiesto l'interruzione del trattamento sono state riferite in un totale di 56 pazienti su 4 009 (1,4%) trattati con tocilizumab nel corso degli studi clinici controllati e in aperto. Tali reazioni sono state osservate generalmente dalla seconda alla quinta infusione di tocilizumab (vedere paragrafo 4.4). Dopo l'autorizzazione al commercio del prodotto è stato riportato un caso di anafilassi fatale durante il trattamento con tocilizumab per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

### Anormalità ematologiche

#### Neutrofili

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

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

#### Piastrine

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

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

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

### Aumenti delle transaminasi epatiche

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

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

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

### Parametri lipidici

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

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

### Neoplasie

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

### Reazioni cutanee

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

### Immunogenicità

Durante il trattamento con tocilizumab possono svilupparsi anticorpi anti-tocilizumab. Si può osservare una correlazione tra sviluppo anticorpale e risposta clinica o eventi avversi.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Tyenne è un medicinale biosimilare. Informazioni dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali; <http://www.ema.europa.eu>.

### Meccanismo d'azione

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

### Effetti farmacodinamici

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

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

### *AR (Uso sottocutaneo)*

### Efficacia clinica

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

Il passaggio dalla formulazione endovenosa con dose di 8 mg/kg una volta ogni 4 settimane alla formulazione sottocutanea con dose di 162 mg a settimane alterne comporta un'alterazione dell'esposizione nel paziente. Benché il grado vari in funzione del peso corporeo del paziente

(aumento nei pazienti con peso corporeo ridotto e diminuzione nei pazienti con peso corporeo elevato), l'esito clinico è in linea con quello osservato nei pazienti trattati per via endovenosa.

#### Risposta clinica

Lo studio SC-I ha valutato pazienti affetti da AR attiva da moderata a severa con una risposta clinica inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD, dei quali il 20% circa presentava una storia di risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF. Nello studio SC-I, 1 262 pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con 162 mg di tocilizumab per via sottocutanea ogni settimana o con 8 mg/kg di tocilizumab per via endovenosa ogni quattro settimane in associazione a DMARD non biologici. L'endpoint primario dello studio era la differenza nella percentuale di pazienti che hanno conseguito una risposta ACR20 alla settimana 24. I risultati dello studio SC-I sono illustrati nella Tabella 2.

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

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

TCZ = tocilizumab

a = popolazione per protocollo

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

#### Risposta radiografica

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

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

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

### Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

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

### *AIGs (Uso sottocutaneo)*

#### Efficacia clinica

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

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

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

### *AIGp (Uso sottocutaneo)*

#### Efficacia clinica

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

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

I regimi a base di tocilizumab per via sottocutanea 162 mg Q3W nei pazienti di peso inferiore a 30 kg e 162 mg Q2W nei pazienti di peso  $\geq 30$  kg garantiscono rispettivamente un'esposizione PK e risposte PD che avvalorano esiti di efficacia e sicurezza simili a quelli ottenuti con i regimi a base di tocilizumab per via endovenosa approvati per l'AIGp.

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

### *ACG (Uso sottocutaneo)*

#### Efficacia clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Endpoint secondari

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

#### Dose cumulativa di glucocorticoidi

La dose cumulativa di prednisone alla settimana 52 è stata significativamente inferiore nei due gruppi tocilizumab rispetto ai due gruppi placebo (Tabella 4). In un'analisi separata dei pazienti che hanno ricevuto prednisone di salvataggio per trattare una riacutizzazione della ACG durante

le prime 52 settimane, la dose cumulativa di prednisone ha mostrato delle variazioni rilevanti. Le dosi mediane di terapia di salvataggio nei pazienti dei gruppi tocilizumab settimanale e a settimane alterne sono state rispettivamente di 3 129,75 mg e 3 847 mg. Entrambe sono risultate considerevolmente inferiori rispetto ai valori osservati nei gruppi placebo più 26 settimane e placebo più 52 settimane di prednisone a scalare, pari rispettivamente a 4 023,5 mg e 5 389,5 mg.

**Tabella 4: Risultati di efficacia dello studio WA28119**

	<b>Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50</b>	<b>Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare</b>
<b>Endpoint primario</b>				
****Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata	N/A	N/A	42%*	39,06%*
(IC al 99,5%)			(18,00, 66,00)	(12,46 , 65,66)
<b>Principale Endpoint secondari</b>				
Remissione sostenuta (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)				
Soggetti responsivi alla settimana 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Differenza nelle percentuali non aggiustata	N/A	N/A	38,35%*	35,41%**
(IC al 99,5%)			(17,89 , 58,81)	(10,41 ,60,41)
<b>Principale Endpoint secondari</b>				
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (gruppi tocilizumab vs. placebo+26)	N/A	N/A	0,23*	0,28**
HR (IC al 99%)			(0,11, 0,46)	(0,12, 0,66)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (gruppi tocilizumab vs. placebo+52)	N/A	N/A	0,39**	0,48
HR (IC al 99%)			(0,18, 0,82)	(0,20, 1,16)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52)	N/A	N/A	0,23***	0,42
HR (IC al 99%)			(0,09,0,61)	(0,14, 1,28)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (pazienti recidivanti; gruppi tocilizumab vs. placebo+52)	N/A	N/A	0,36	0,67
HR (IC al 99%)			(0,13, 1,00)	(0,21,2,10)

	<b>Placebo + 26 settimane di prednisone a scalare N = 50</b>	<b>Placebo + 52 settimane di prednisone a scalare N = 51</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC ogni settimana + 26 settimane di prednisone a scalare</b>	<b>Tocilizumab 162 mg SC a settimane alterne + 26 settimane di prednisone a scalare</b>
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+26)	N/A	N/A	0,25***	0,20***
HR (IC al 99%)			(0,09, 0,70)	(0,05, 0,76)
Tempo alla prima riacutizzazione della ACG <sup>1</sup> (pazienti con nuova insorgenza; gruppi tocilizumab vs. placebo+52)	N/A	N/A	0,44	0,35
HR (IC al 99%)			(0,14, 1,32)	(0,09, 1,42)
<b>Dose cumulativa di glucocorticoidi (mg)</b>				
mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +262)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediana alla settimana 52 (gruppi tocilizumab vs. placebo +522)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
<b>Endpoint esplorativi</b>				
Tasso di recidiva annualizzato, settimana 52 <sup>§</sup>	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

\* p < 0,0001

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

\*\*\*Valore p descrittivo ≤ 0,005

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

**Remissione: assenza di riacutizzazione e normalizzazione della PCR**

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

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

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

<sup>§</sup> L'analisi statistica non è stata eseguita

N/A = non applicabile

HR = hazard ratio

IC = intervallo di confidenza

#### *Esiti correlati alla qualità di vita*

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

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

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

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

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

*AR (Uso endovenoso)*

#### Efficacia clinica

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

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

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

Lo studio II, uno studio della durata di due anni con analisi pianificate alla settimana 24, alla settimana 52 e alla settimana 104, ha valutato 1 196 pazienti con una risposta clinica a MTX inadeguata. Dosi da 4 o 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate in cieco ogni quattro settimane per 52 settimane in associazione con una dose stabile di MTX (da 10 mg a 25 mg a settimana). Dopo 52 settimane, tutti i pazienti potevano ricevere il trattamento in aperto con tocilizumab 8 mg/kg. Tra i pazienti che hanno completato lo studio e che sono stati inizialmente randomizzati a placebo + MTX, l'86% ha ricevuto tocilizumab alla dose di 8 mg/kg in aperto nel corso del secondo anno. L'endpoint primario alla settimana 24 è stata la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20. Alla settimana 52 e alla settimana 104 gli endpoint coprimari sono stati la prevenzione del danno articolare e il miglioramento della funzione fisica.

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

Lo studio IV ha valutato 1220 pazienti con una risposta inadeguata alla terapia reumatologica in atto, inclusi uno o più DMARD. Dosi da 8 mg/kg di tocilizumab o placebo sono state somministrate ogni quattro settimane in associazione con una dose stabile di DMARD.

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

#### Risposta clinica

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

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

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

I pazienti degli studi da I a V avevano un Punteggio di Attività di Malattia (DAS28) al basale di 6,5-6,8. Riduzioni significative nel DAS28 dal basale (miglioramento medio) di 3,1-3,4 sono state osservate nei pazienti trattati con tocilizumab rispetto ai pazienti di controllo (1,3-2,1). La percentuale dei pazienti che hanno raggiunto la remissione clinica secondo i criteri del DAS28 (DAS28  $< 2,6$ ) era significativamente maggiore nei pazienti che avevano ricevuto tocilizumab (28-34%) rispetto all'1-12% dei pazienti di controllo alla settimana 24. Nello studio II, il 65% dei pazienti ha raggiunto un DAS28  $< 2,6$  alla settimana 104 rispetto al 48% dei pazienti alla settimana 52 e al 33% dei pazienti alla settimana 24. In un'analisi di dati accorpati degli studi II, III e IV, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una risposta ACR 20, 50 e 70 è stata significativamente maggiore (rispettivamente 59% vs. 50%; 37% vs. 27%; 18% vs. 11%) nel gruppo trattato con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto al gruppo trattato con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ( $p < 0,03$ ). Analogamente, la percentuale dei pazienti che hanno conseguito una remissione in base al criterio DAS28 (DAS28  $< 2,6$ ) è stata significativamente maggiore (rispettivamente 31% vs. 16%) nei pazienti trattati con tocilizumab 8 mg/kg più DMARD rispetto ai pazienti trattati con tocilizumab 4 mg/kg più DMARD ( $p < 0,0001$ ).

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

	Studio I AMBITION		Studio II LITHE		Studio III OPTION		Studio IV TOWARD		Studio V RADIATE	
Settimana	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
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Tocilizumab

MTX - Metotressato

PBO - Placebo

DMARD - Farmaco antireumatico modificante la malattia

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

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

#### Risposta clinica maggiore

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

#### Risposta radiografica

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

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

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

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

PBO -Placebo

MTX - Metotressato

TCZ - Tocilizumab

JSN - Joint Space Narrowing, restringimento dello spazio articolare

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

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

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

#### Esiti correlati alla salute e alla qualità di vita

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

#### Livelli dell'emoglobina

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

#### Tocilizumab versus adalimumab in monoterapia

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

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

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

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

<sup>a</sup> Il valore p è aggiustato per regione e durata dell'AR per tutti gli endpoint e inoltre per il valore basale per tutti gli endpoint continui.

<sup>b</sup> Per i dati mancanti è stata imputata la mancata risposta. La molteplicità è stata controllata utilizzando la procedura Bonferroni-Holm

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### AR

#### *Uso endovenoso*

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3 552 pazienti affetti da AR, trattati con un'infusione da un'ora di 4 o 8 mg/kg di tocilizumab ogni 4 settimane per 24 settimane o con 162 mg di tocilizumab somministrato per via sottocutanea o una volta alla settimana o ogni due settimane per 24 settimane.

I seguenti parametri (valori medi previsti  $\pm$  DS) sono stati stimati per una dose di 8 mg/kg di tocilizumab somministrata ogni 4 settimane: stato stazionario dell'area sotto la curva (AUC) =  $38\,000 \pm 13\,000$  h $\cdot$  $\mu$ g/mL, concentrazione di valle ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/mL e concentrazione massima ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/mL; i tassi di accumulo relativi ad AUC e  $C_{\max}$  sono stati minimi, rispettivamente di 1,32 e 1,09. Il tasso di accumulo è stato maggiore per la  $C_{\min}$  (2,49), risultato atteso in base al contributo della clearance non lineare alle concentrazioni più basse. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo la prima somministrazione per la  $C_{\max}$  e dopo 8 e 20 settimane per AUC e  $C_{\min}$  rispettivamente. L'AUC,  $C_{\min}$  e  $C_{\max}$  di tocilizumab sono aumentate con l'aumentare del peso corporeo. Ad un peso corporeo  $\geq 100$  kg, i valori medi previsti ( $\pm$  DS) allo stato stazionario dell'AUC,  $C_{\min}$  e  $C_{\max}$  di tocilizumab sono stati rispettivamente  $50\,000 \pm 16\,800$   $\mu$ g $\cdot$ h/mL,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/mL e  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/mL, che sono superiori ai valori medi di esposizione per la popolazione di pazienti (cioè tutti i pesi corporei) riportati sopra. La curva dose-risposta per tocilizumab si appiattisce ad una esposizione più alta, determinando un aumento di efficacia più piccolo rispetto a ogni ulteriore aumento della concentrazione di tocilizumab così che aumenti clinicamente rilevanti dell'efficacia non siano stati dimostrati in pazienti trattati con tocilizumab  $>800$  mg.

Pertanto, una dose di tocilizumab  $>800$  mg per infusione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.2).

#### *Distribuzione*

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

#### *Eliminazione*

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

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

#### *Linearità*

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

#### *Uso sottocutaneo*

La farmacocinetica di tocilizumab è stata determinata effettuando un'analisi di farmacocinetica di popolazione su un database composto da 3552 pazienti affetti da AR, trattati con 162 mg sottocute ogni settimana, 162 mg sottocute ogni due settimane e o 4 o 8 mg/kg endovena ogni 4 settimane per 24 settimane.

I parametri farmacocinetici di tocilizumab non cambiano col tempo. Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata ogni settimana, i valori medi previsti ( $\pm$  DS) allo stato stazionario dell'AUC1 sett,  $C_{\min}$  e  $C_{\max}$  di tocilizumab sono stati rispettivamente  $7,970 \pm 3,432$   $\mu$ g $\cdot$ h/mL,

43,0 ± 19,8 µg/mL e 49,8 ± 21,0 µg/mL. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C<sub>min</sub> e C<sub>max</sub> sono stati rispettivamente di 6,32, 6,30 e 5,27. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC, C<sub>min</sub> e C<sub>max</sub>.

Per quanto riguarda la dose di 162 mg somministrata a settimane alterne, i valori medi previsti (± DS) allo stato stazionario dell'AUC2 sett, C<sub>min</sub> e C<sub>max</sub> di tocilizumab sono stati rispettivamente 3 430 ± 2 660 µg•h/mL, 5,7 ± 6,8 µg/mL e 13,2 ± 8,8 µg/mL. I tassi di accumulo relativi ad AUC, C<sub>min</sub>, e C<sub>max</sub> sono stati rispettivamente di 2,67, 6,02 e 2,12. Lo stato stazionario è stato raggiunto dopo 12 settimane per AUC e C<sub>min</sub>, e dopo 10 settimane per la C<sub>max</sub>.

#### Assorbimento

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

#### Eliminazione

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

#### AIGs

##### *Uso sottocutaneo*

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

I dati disponibili relativi all'esposizione dopo la somministrazione sottocutanea di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGs di età inferiore a 2 anni e di peso corporeo inferiore a 10 kg sono limitati.

I pazienti affetti da AIGs devono pesare almeno 10 kg durante il trattamento con tocilizumab per via sottocutanea (vedere paragrafo 4.2).

**Tabella 8: Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media ± DS dopo somministrazione per via sottocutanea in soggetti affetti da AIGs**

<b>Parametro di PK di Tocilizumab</b>	<b>162 mg QW ≥ 30 kg</b>	<b>162 mg Q2W &lt; 30 kg</b>
C <sub>max</sub> (µg/mL)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C <sub>min</sub> (µg/mL)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C <sub>mean</sub> (µg/mL)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
C <sub>max</sub> d'accumulo	3,66	1,88
C <sub>min</sub> d'accumulo	4,39	3,21
C <sub>mean</sub> d'accumulo o AUC <sub>τ</sub> *	4,28	2,27

\*τ = 1 o 2 settimane per i due regimi sottocutanei

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

#### Assorbimento

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

#### Distribuzione

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

### Eliminazione

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

### AIGp

#### *Uso sottocutaneo*

La farmacocinetica di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp è stata caratterizzata attraverso un'analisi di farmacocinetica di popolazione che ha incluso 237 pazienti trattati con 8 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg), 162 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane (pazienti di peso  $\geq 30$  kg) o 162 mg per via sottocutanea ogni 3 settimane (pazienti di peso inferiore a 30 kg).

**Tabella 9: Parametri previsti di PK allo stato stazionario relativi a media  $\pm$  DS dopo somministrazione sottocutanea in soggetti affetti da AIGp**

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

\* $\tau = 2$  o 3 settimane per i due regimi sottocutanei

Dopo somministrazione endovenosa, il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con la dose da 10 mg/kg (BW  $< 30$  kg) ed entro la settimana 16 con la dose da 8 mg/kg (BW  $\geq 30$  kg). Dopo somministrazione sottocutanea, il 90% circa dello stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 12 con entrambi i regimi 162 mg per via sottocutanea Q2W e Q3W.

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

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

Dopo somministrazione sottocutanea, il  $t_{1/2}$  effettivo di tocilizumab nei pazienti affetti da AIGp si è attestato a un massimo di 10 giorni nei pazienti di peso  $< 30$  kg (162 mg per via sottocutanea Q3W) e di 7 giorni nei pazienti di peso  $\geq 30$  kg (162 mg SC Q2W) durante un intervallo posologico allo stato stazionario. A seguito di somministrazione endovenosa, tocilizumab viene eliminato dalla circolazione con un andamento bifasico. La clearance totale di tocilizumab è risultata dipendente dalla concentrazione e costituita dalla somma della clearance lineare e della clearance non lineare. La clearance lineare è stata stimata come parametro nell'analisi di farmacocinetica di popolazione ed è risultata pari a 6,25 mL/h. La clearance non lineare dipendente dalla concentrazione riveste un ruolo di primo piano a basse concentrazioni di tocilizumab. Una volta che la via della clearance non lineare è satura, a concentrazioni più alte di tocilizumab, la clearance è determinata principalmente dalla clearance lineare.

Uso sottocutaneo

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

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

Parametro di PK di Tocilizumab	Somministrazione sottocutanea	
	162 mg a settimane alterne	162 mg ogni settimana
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{trough}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{mean}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
$C_{max}$ d'accumulo	2,18	8,88
$C_{trough}$ d'accumulo	5,61	9,59
$C_{mean}$ d'accumulo o $AUC_{\tau}^*$	2,81	10,91

\* $\tau$  = 2 o 1 settimana per i due regimi sottocutanei

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

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

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

### Eliminazione

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

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

### Popolazioni particolari

#### *Compromissione renale*

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

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

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

#### *Compromissione epatica*

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

#### *Età, genere ed etnia*

Le analisi di farmacocinetica di popolazione effettuate su pazienti adulti affetti da AR e ACG hanno dimostrato che età, sesso e origine etnica non hanno influito sulla farmacocinetica di tocilizumab.

I risultati dell'analisi di farmacocinetica di popolazione nei pazienti affetti da AIGs e AIGp hanno confermato che le dimensioni corporee rappresentano l'unica covariata che influisce in misura significativa sulla farmacocinetica di tocilizumab, inclusi l'eliminazione e l'assorbimento, ragione per cui occorre prendere in considerazione una posologia basata sul peso corporeo (vedere Tabelle 8 e 9).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

L-arginina  
L-istidina  
Acido L-lattico  
Cloruro di sodio  
Polisorbato 80  
Acido cloridrico (E507) e/o idrossido di sodio (E524) (per aggiustamento del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

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

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Tenere la penna pre-riempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce.

Una singola penna pre-riempita può essere conservata a temperature fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 14 giorni. La penna pre-riempita deve essere protetta dalla luce e gettata se non utilizzata entro il periodo di 14 giorni.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,9 ml di soluzione in una penna pre-riempita (vetro di tipo I) con ago in acciaio inossidabile con cappuccio dell'ago privo di lattice, tappo a stantuffo (gomma bromobutilica), contenente 162 mg di Tyenne assemblato in una penna pre-riempita.

Confezioni da 1 e 4 penne pre-riempite e confezioni multiple che contengono 12 (3 confezioni da 4) penne pre-riempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Tyenne è fornito in una penna pre-riempita monouso. Dopo aver rimosso la penna pre-riempita dal frigorifero, è necessario lasciare che la penna pre-riempita raggiunga la temperatura ambiente attendendo 45 minuti prima di iniettare Tyenne. La penna non deve essere agitata.

Dopo aver rimosso il cappuccio, l'iniezione deve essere iniziata immediatamente, per evitare che il medicinale si secchi e blocchi l'ago. Se la penna pre-riempita non viene utilizzata subito dopo aver rimosso il cappuccio, è necessario gettarla in un contenitore resistente alla perforazione e utilizzare una nuova penna pre-riempita.

Se dopo aver premuto il pulsante di attivazione lo stantuffo arancione non si muove, è necessario gettare la penna pre-riempita in un contenitore resistente alla perforazione. Non cercare di riutilizzare la penna pre-riempita. Non ripetere l'iniezione con un'altra penna pre-riempita. Contattare l'operatore sanitario per ricevere assistenza.

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

Le istruzioni complete relative alla somministrazione di Tyenne in penna pre-riempita sono fornite nel foglio illustrativo.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
Else-Kroener-Strasse 1  
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe  
Germania

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

EU/1/23/1754/010  
EU/1/23/1754/011  
EU/1/23/1754/012

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

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2023

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2024

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