|  |
| --- |
| Настоящият документ представлява одобрената информация за продукта Avtozma, като са подчертани промените, настъпили след предходната процедура, които засягат информацията за продукта (EMA/VR/0000287521).  За повече информация вж. уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avtozma> |

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

BT_1000x858pxТози лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml концентрат съдържа 20 mg тоцилизумаб\*.

Всеки флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 4 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 10 ml (20 mg/ml).

Всеки флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб (tocilizumab)\* в 20 ml (20 mg/ml).

\*хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло срещу човешки интерлевкин-6 (IL-6/рецептор), получено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия на яйчник от китайски хамстер (CHO).

Помощни вещества с известно действие:

*Полисорбат*

Всеки флакон 80 mg съдържа 2,0 mg полисорбат 80.

Всеки флакон 200 mg съдържа 5,0 mg полисорбат 80.

Всеки флакон 400 mg съдържа 10,0 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат). Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ревматоиден артрит (РА)

Avtozma, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

* + - лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с МТХ
    - лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (ТNF).

При тези пациенти Avtozma може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че Avtozma намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19)

Avtozma е показан за лечение на заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), при възрастни, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)

Avtozma e показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди. Avtozma може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечението с MTX не е подходящо) или в комбинация с MTX.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Avtozma в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА, с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с MTX. Avtozma може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължителното лечение с MTX не е подходящо.

Синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS)

Avtozma е показан за лечение на тежък или животозастрашаващ синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS), индуциран от Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR), при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне от доставчик на медицински грижи с опит в диагностицирането и лечението на РА, COVID-19, сЮИА, пЮИА или CRS.

За инфузионни сакове, направени от поливинилхлорид (PVC), трябва да се използват инфузионни сакове, които не съдържат ди(2-етилхексил)фталат (не съдържат DEHP).

На всички пациенти, които се лекуват с Avtozma, трябва да се дава Сигналната карта на пациента.

Дозировка

Пациенти с РА

Препоръчителната дозировка е 8 mg/kg телесно тегло, прилагани веднъж на всеки четири седмици.

При лица с телесно тегло над 100 kg не се препоръчват дози, надхвърлящи 800 mg на инфузия (вж. точка 5.2).

Дози над 1,2 g не са били оценявани в клинични проучвания (вж. точка 5.1).

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4).

* Отклонения в чернодробните ензими

| Лабораторна стойност | Действие |
| --- | --- |
| > 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN) | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  При персистиращо увеличение в тази граница да се намали дозата на Avtozma на 4 mg/kg или да се прекъсне Avtozma, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST)  Лечението да се поднови с 4 mg/kg или 8 mg/kg според клиничните нужди |
| > 3 до 5 пъти ULN  (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4). | Да се прекъсне приложението на Avtozma до < 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за > 1 до < 3 пъти ULN.  При персистиращо увеличение > 3 пъти ULN да се преустанови Avtozma |
| > 5 пъти ULN | Да се преустанови Avtozma |

* Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 2 x 109/l.

| Лабораторна стойност (клетки x 109/l) | Действие |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Дозата се поддържа |
| ANC от 0,5 до 1 | Да се прекъсне приложението на Avtozma  Когато ANC се увеличи > 1 x 109/ l, Avtozma да се поднови при доза 4 mg/kg и да се повиши до 8 mg/kg според клиничните нужди |
| ANC < 0,5 | Да се преустанови Avtozma |

* Нисък брой тромбоцити

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност (клетки x 103/μl) | Действие |
| 50 до 100 | Да се преустанови лечението с Avtozma  Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 103/μl, Avtozma да се поднови при доза 4 mg/kg и да се увеличи до 8 mg/kg според клиничните нужди |
| < 50 | Да се преустанови Avtozma |

Пациенти с COVID-19

Препоръчителната доза за лечение на COVID-19 е единична 60-минутна интравенозна инфузия 8 mg/kg при пациенти, които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация, вижте точка 5.1. Ако клиничните признаци или симптоми се влошат или не се подобрят след първата доза, може да се приложи една допълнителна инфузия Avtozma 8 mg/kg. Интервалът между двете инфузии трябва да бъде най-малко 8 часа.

При хора с телесно тегло над 100 kg не се препоръчват дози, надвишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 5.2).

Приложение на Avtozma не се препоръчва при пациенти с COVID-19, които имат някое от следните лабораторни отклонения:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Вид на лабораторното изследване | Лабораторна стойност | Действие |
| Чернодробен ензим | ≥ 10x ULN | Приложение на Avtozma не се препоръчва |
| Абсолютен брой неутрофили | < 1 x 109 /l |
| Брой тромбоцити | < 50 x 103 /μl |

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS) (възрастни и педиатрични пациенти)

Препоръчителната дозировка за лечение на CRS при приложение като 60-минутна интравенозна инфузия е 8 mg/kg при пациенти с тегло по-високо или равно на 30 kg или 12 mg/kg при пациенти с тегло под 30 kg. Avtozma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

Ако не настъпи клинично подобрение на признаците и симптомите на CRS след първата доза, може да се дадат до 3 допълнителни дози Avtozma. Интервалът между последващите дози трябва да бъде най-малко 8 часа. Дози, надхвърлящи 800 mg на инфузия, не се препоръчват при пациенти с CRS.

Пациенти с тежък или животозастрашаващ CRS често имат цитопении или повишени ALT или AST поради подлежащо злокачествено заболяване, предшестваща изчерпваща лимфоцитите химиотерапия или поради самия CRS.

Специални популации

*Педиатрични пациенти:*

*Пациенти със сЮИА*

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 12 mg/kg веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. При всяко приложение дозата трябва да бъде изчислена на базата на телесното тегло на пациента. Промяна на дозата трябва да се основава на трайна промяна в теглото на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на Avtozma за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени.

Препоръчват се прекъсвания на приложението на тоцилизумаб при следните лабораторни отклонения при пациенти със сЮИА, посочени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания MTX и/или на други лекарства, трябва да се промени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато на бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като има много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА, решението за прекратяване на приложението на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

* Отклонения в чернодробните ензими

| Лабораторна стойност | Действие |
| --- | --- |
| > 1 до 3 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  При персистиращи увеличения в тази граница, прекъсване на Avtozma до нормализиране на ALT/AST. |
| > 3 x ULN до 5x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  Прекъсване на приложението на Avtozma до < 3x ULN и следване на горните препоръки при >1 до 3x ULN |
| > 5x ULN | Прекратяване на приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

| Лабораторна стойност (клетки x 109/ l) | Действие |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Продължава се приложението |
| ANC 0,5 до 1 | Прекъсване на приложението на Avtozma  Когато ANC се повиши до > 1 x 109/ l, приложението на Avtozma се подновява |
| ANC < 0,5 | Прекратяване на приложението на Avtozma  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* Намален брой тромбоцити

| **Лабораторна стойност (клетки x 103/µl)** | **Действие** |
| --- | --- |
| 50 до 100 | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  Прекъсване на приложението на Avtozma  Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 103/µl, приложението на Avtozma се подновява |
| < 50 | Прекратяване на приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на влиянието на намаляване на дозата тоцилизумаб при пациенти със сЮИА, които са получили лабораторни отклонения.

Наличните данни показват, че клинично подобрение се наблюдава до 6 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва внимателно да се обмисли при пациент, който не покаже подобрение в този период от време.

*Пациенти с пЮИА*

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 2 години е 8 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 10 mg/kg веднъж на всеки 4 седмици при пациенти с тегло под 30 kg. Дозата трябва да се изчислява въз основа на телесното тегло на пациента при всяко приложение. Промяна на дозата трябва да се основава само на персистираща промяна в телесното тегло на пациента във времето.

Безопасността и ефикасността на Avtozma за интравенозно приложение при деца на възраст под 2 години не са установени.

Препоръчва се прекъсване на приложението на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА при следните лабораторни отклонения, дадени в таблиците по-долу. Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания MTX и/или другите лекарства трябва да се промени или приложението да се спре, а приложението на тоцилизумаб да се прекъсне до оценка на клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят на лабораторните стойности при пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

* Отклонения в чернодробните ензими

| Лабораторна стойност | Действие |
| --- | --- |
| > 1 до 3 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  При персистиращо увеличение в тази граница, приложението на Avtozma се прекъсва до нормализиране на ALT/AST. |
| > 3 x ULN до 5 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  Прекъсва се приложението на Avtozma до < 3x ULN и се следват горните препоръки за > 1 до 3 x ULN |
| > 5 x ULN | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

| Лабораторна стойност (клетки x 109/ l) | Действие |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Продължава се приложението |
| ANC 0,5 до 1 | Прекъсва се приложението на Avtozma  Когато ANC се повиши до > 1 x 109/ l, приложението на Avtozma се подновява |
| ANC < 0,5 | Прекратява се приложението на Avtozma  Решението за прекратяване на Avtozma при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* Нисък брой тромбоцити

| Лабораторна стойност (клетки x 103/µl) | Действие |
| --- | --- |
| 50 до 100 | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо  Прекъсва се приложението на Avtozma  Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 103/µl, приложението на Avtozma се подновява |
| < 50 | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на приложението на Avtozma при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

Намаляването на дозата на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти с пЮИА.

Наличните данни показват, че клинично подобрение се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрение за този период от време.

*Старческа възраст*

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

*Бъбречно увреждане*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Avtozma не е изследван при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

*Чернодробно увреждане*

Avtozma не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

Начин на приложение

След разреждане при пациенти с РА, сЮИА, пЮИА, CRS и COVID-19, Avtozma трябва да се приложи под формата на интравенозна инфузия в продължение на 1 час.

Пациенти с РА, сЮИА, пЮИА, CRS и COVID-19 ≥ 30 kg

Avtozma трябва да се разреди до краен обем от 100 ml със стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS < 30 kg

Avtozma трябва да се разреди до краен обем от 50 ml със стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), като се използва асептична техника.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Ако възникнат признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, забавете или прекратете инфузията и незабавно приложете подходящо лекарствено средство/поддържащи грижи, вижте точка 4.4.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции с изключение на COVID-19 (вж. точка 4.4).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

*Проследимост*

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Пациенти с РА, пЮИА и сЮИА

*Инфекции*

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с Avtozma при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на Avtozma при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи биологично лечение, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят във връзка с потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациенти (включително по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които не могат добре да опишат симптомите си) и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА и пЮИА, трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

*Туберкулоза*

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, пациентите с РА, сЮИА и пЮИА трябва да бъдат преглеждани за латентна туберкулозна (TБ) инфекция, преди да се започне лечение с Avtozma. Пациентите с латентна TБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикобактериална терапия преди започване на Avtozma. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от TB интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с Avtozma се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

*Вирусно реактивиране*

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит B) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните проучвания с тоцилизумаб.

*Усложнения на дивертикулит*

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са докладвани нечесто при тоцилизумаб при пациенти с РА (вж. точка 4.8). Avtozma трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

*Реакции на свръхчувствителност*

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност във връзка с инфузия на тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално летални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшестващи инфузии дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. Трябва да има готовност за незабавно подходящо лечение в случай на анафилактична реакция по време на лечение с Avtozma. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на Avtozma трябва да се спре незабавно и употребата на Avtozma да се преустанови окончателно.

*Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с MTX, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансаминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

*Хепатотоксичност*

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на тоцилизумаб. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с Avtozma при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 х ULN. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръки за изменения, включително преустановяване на Avtozma, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, потвърдено при многократни тестове, лечението с Avtozma трябва да се прекъсне.

*Хематологични отклонения*

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 2 x 109/l. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под 100 x 103/ μl). При пациенти с РА, сЮИА и пЮИА, които развиват ANC < 0,5 x 109/ l или брой на тромбоцитите < 50 x 103/μl, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните проучвания с тоцилизумаб.

При пациенти с РА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръки за изменение на дозата, основаващи се на АNC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на втората инфузия и след това, в съответствие с добрата клинична практика, вижте точка 4.2.

*Липидни показатели*

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При пациенти със сЮИА, пЮИА и РА, трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с тоцилизумаб. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични указания за лечение на хиперлипидемия.

*Неврологични нарушения*

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на тоцилизумаб за централна демиелинизация понастоящем е неизвестен.

*Злокачествени заболявания*

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

*Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с тоцилизумаб, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване, възрастни пациeнти с РА лекувани с тоцилизумаб и MTX, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено при пациентите със сЮИА и пЮИА, да бъдат направени всички имунизации, в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с Avtozma. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с Avtozma трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имуносупресивните средства.

*Сърдечносъдов риск*

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечносъдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

*Комбинация с TNF антагонисти*

Няма опит с употребата на Avtozma и ТNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА, сЮИА или пЮИА. Не се препоръчва употребата на Avtozma и други биологични средства.

Пациенти с COVID-19

* Ефикасността на Avtozma не е установена при лечение на пациенти с COVID-19, при които няма повишение на нивата на CRP, вижте точка 5.1.
* Avtozma не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, които не получават системни кортикостероиди, тъй като не може да се изключи повишение на смъртността в тази подгрупа, вижте точка 5.1.

*Инфекции*

Avtozma не трябва да се прилага при пациенти с COVID-19, ако те имат някаква друга съпътстваща тежка, активна инфекция. Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на Avtozma при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

*Хепатотоксичност*

Хоспитализирани пациенти с COVID-19 може да имат повишени нива на ALT или AST. Наблюдава се мултиорганна недостатъчност със засягане на черения дроб като усложнение при тежка форма на COVID-19. Решението да се приложи тоцилизумаб трябва да балансира потенциалната полза от лечението на COVID-19 спрямо възможните рискове при лечение с тоцилизумаб на пациенти в тежко състояние. При пациенти с COVID-19 с повишени ALT или AST над 10 x ULN не се препоръчва лечение с Avtozma. При пациенти с COVID-19 трябва да се проследяват ALT /AST в съответствие със съвременната стандартна клинична практика.

*Хематологични отклонения*

При пациенти с COVID-19, които развиват ANC < 1 x 109 /l или брой на тромбоцитите < 50 x 103/μl, не се препоръчва лечение. Броят на неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследява в съответствие със съвременната стандартна клинична практика, вижте точка 4.2.

Педиатрична популация

*Пациенти със сЮИА*

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти със сЮИА. При клинични проучвания тоцилизумаб не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

Помощни вещества с известно действие

*Полисорбат*

Всеки флакон 80 mg съдържа 2,0 mg полисорбат 80.

Всеки флакон 200 mg съдържа 5,0 mg полисорбат 80.

Всеки флакон 400 mg съдържа 10,0 mg полисорбат 80.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Пациенти с алергия към полисорбат не трябва да приемат този лекарствен продукт.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съпътстващо приложение на еднократна доза от 10 mg/kg тоцилизумаб с MTX 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на MTX.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на MTX, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните CYP450 ензими се потиска от цитокините, например от IL-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на CYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като тоцилизумаб.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че IL-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В клинично изпитване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57 % до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, лекувани с лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин, или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид продължителния му елиминационен полуживот (t1/2), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на тоцилизумаб при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смъртност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Avtozma не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата при човека. Екскрецията на тоцилизумаб в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Avtozma, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Avtozma за жената.

Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с тоцилизумаб.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тоцилизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8 замайване).

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните НЛР (настъпили при ≥ 5% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с БМАРЛ за РА, сЮИА, пЮИА и CRS) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Най-често съобщаваните НЛР (възникващи при ≥ 5% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб при COVID-19) са повишени чернодробни трансаминази, запек и инфекция на пикочните пътища.

НЛР от клиничните проучвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални проучвания, са изброени в Таблица 1 и в Таблица 2 и са представени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000) или много редки (<1/10 000). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Пациенти с РА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб е проучен в 4 плацебо-контролирани проучвания (проучвания II, III, IV и V), 1 изпитване с контрола MTX (изпитване I) и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Двойнослепия контролиран период е бил 6 месеца в четири проучвания (проучвания I, III, IV и V) и е продължен до 2 години в едно от проучвания (изпитване II). В двойнослепите контролирани проучвания 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с MTX, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX или други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Популацията с дългосрочна експозиция включва всички пациенти, които са получавали поне една доза тоцилизумаб по време на двойнослепия контролиран период или при открита фаза на продължение на клиничните проучвания. От 4 009 пациенти в тази популация 3 577 са лекувани в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 в продължение на най-малко една година, 2 806 са лекувани в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

*Таблица 1 Списък на НЛР, възникнали при пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с MTX или други БМАРЛ по време на двойнослепия контролиран период или по време на постмаркетинговия опит*

| **Системо-органен клас по MedDRA** | **Категории по честота с предпочитаните термини** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Много чести** | **Чести** | **Много чести** | **Редки** |
| Инфекции и инфестации | Инфекции на горните дихателни пътища | Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер | Дивертикулит |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия |  |  |
| Нарушения на имунната система |  |  |  | Анафилаксия (с летален изход)1, 2, 3 |
| Нарушения на ендокринната система |  |  | Хипотиреоидизъм |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хиперхолестеро-лемия\* |  | Хипертриглицери-демия |  |
| Нарушения на нервната система |  | Главоболие, замайване |  |  |
| Нарушения на очите |  | Конюнктивит |  |  |
| Съдови нарушения |  | Хипертония |  |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |  | Кашлица, диспнея |  |  |
| Стомашно- чревни нарушения |  | Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит | Стоматит, стомашна язва |  |
| Хепатобилиарни нарушения |  |  |  | Лекарство- индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница  Много редки: чернодробна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Обрив, сърбеж, уртикария |  | Синдром на Stevens-Johnson3 |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  |  | Нефролитиаза |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |  | Периферен оток, реакции на свръхчувствителност |  |  |
| Изследвания |  | Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общи билирубин\* |  |  |

\* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

1 Вижте точка 4.3

2 Вижте точка 4.4

3 Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана в контролирани клинични проучвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на TCZ по време на клиничните проучвания.

*Инфекции*

По време на 6-месечните контролирани проучвания честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на инфекции с тоцилизумаб е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е била 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При изпитването с монотерапия честотата на сериозните инфекции е била 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата с MTX.

При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и микотични) е била 4,7 събития на 100 пациентогодини експозиция. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват активна туберкулоза, която може да се прояви като интра- или екстрапулмонално заболяване, инвазивни белодробни инфекции, включително кандидоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза и *pneumocystis jirovecii*, пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се случаи на опортюнистични инфекции.

*Интерстициална белодробна болест*

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с летален изход.

*Перфорация на стомашно-чревния тракт*

По време на шестмесечните контролирани клинични проучвания общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с дългосрочна експозиция общата честота на перфорация на стомашно- чревания тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно-чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно- чревния тракт, фистула и абсцес.

*Реакции, свързани с инфузията*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9 % от пациентите в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1 % от пациентите в групата на плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщавани по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщавани до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са ограничили лечението.

Честотата на анафилактичните реакции (възникнали при общо 8 от 4009пациенти, 0,2 %) е няколко пъти по-висока с дозата 4 mg/kg, отколкото с дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4009 пациенти (1,4 %), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични проучвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

*Хематологични аномалии:*

*Неутрофили*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания намаление на броя на неутрофилите под 1 x 109/l е наблюдавано при 3,4 % от пациентите с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1 % от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили ANC < 1 х 109/ l, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под 0,5 x 109/l при 0,3 % от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Тромбоцити*

По време на 6-месечните контролирани проучвания намаление на броя на тромбоцитите под 100 x 103/ μl е наблюдавано при 1,7 % от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1 % при плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кървене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на 6-месечните контролирани проучвания преходно повишение на ALT/AST > 3 х ULN е наблюдавано при 2,1 % от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9 % от пациентите на MTX, и при 6,5 % от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5 % от пациентите с плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST >5 x ULN е наблюдавано при 0,7 % от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4 % от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. По време на двойнослепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2 % при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на повишение на ALT/AST запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6- месечните контролирани клинични проучвания.

*Липидни показатели*

По време на шестмесечните контролирани проучвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24 % от пациентите, получаващи тоцилизумаб по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол ≥ 6,2 mmol/ l, като 15 % са получили продължително увеличение на LDL до ≥ 4,1 mmol/ l. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция моделът и честотата на повишение на липидните показатели запазва съответствието с наблюдаваното по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Злокачествени заболявания*

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

*Кожни реакции*

Има редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

Пациенти с COVID-19

Оценката на безопасността на тоцилизумаб при COVID-19 се основава на 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (проучвания ML42528, WA42380 и WA42511). Общо 974 пациенти са с експозиция на тоцилизумаб в тези проучвания. Събирането на данни за безопасност от RECOVERY е ограничено и не е представено тук.

Следните нежелани реакции, изброени по системо-органен клас по MedDRA в Таблица 2, са установени при събития, възникнали при най-малко 3% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб, и по-често отколкото при пациентите на плацебо в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания ML42528, WA42380 и WA42511.

*Таблица 2: Списък на нежеланите реакции1, установени в сборната популация за оценка на безопасността от клиничните проучвания с тоцилизумаб при пациенти с COVID‑192*

| **Системо-органен клас по MedDRA** | **Много чести** | **Чести** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инфестации |  | Инфекция на пикочните пътища |
| Нарушения на метаболизма и храненето |  | Хипокалиемия |
| Психични нарушения |  | Тревожност, безсъние |
| Съдови нарушения |  | Хипертония |
| Стомашно-чревни нарушения |  | Запек, диария, гадене |
| Хепатобилиарни нарушения |  | Повишени чернодробни трансаминази |

1 Пациентите са преброявани веднъж във всяка категория, независимо от броя на реакциите

2 Включва установени реакции, съобщени в проучвания WA42511, WA42380 и ML42528

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

*Инфекции*

В сборната популация за оценка на безопасността от проучвания ML42528, WA42380 и WA42511 честотата на събитията с инфекция/сериозна инфекция е балансирана между пациентите с COVID-19, получаващи тоцилизумаб (30,3%/18,6%, n=974), спрямо плацебо (32,1%/22,8%, n=483).

Профилът на безопасност, наблюдаван в групата, лекувана със системни кортикостероиди на изходно ниво, съответства на профила на безопасност на тоцилизумаб в общата популация, представен в Таблица 2. В тази подгрупа инфекции и сериозни инфекции възникват съответно при 27,8% и 18,1% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб i.v., и при 30,5% и 22,9% от пациентите, лекувани с плацебо.

*Лабораторни отклонения*

В рандомизираните, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, с няколко изключения, честотата на лабораторни отклонения като цяло е подобна между пациентите с COVID-19, получили една или две дози тоцилизумаб i.v., в сравнение с тези, получили плацебо. Намалението на тромбоцитите и неутрофилите и повишенията на ALT и AST са по-чести при пациентите, получаващи тоцилизумаб i.v., спрямо плацебо (вж. точка 4.2 и 4.4).

Пациенти със сЮИА и пЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб при педиатричната популация са обобщени в точките за пЮИА и сЮИА по-долу. По принцип, НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА са подобни на наблюдаваните при пациенти с РА, вижте точка 4.8.

НЛР при пациенти с пЮИА и сЮИА, лекувани с тоцилизумаб, са изброени в Таблица 3 и представени по MedDRA системо-органен клас и категория по честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10) или нечести (≥1/1 000 до <1/100).

*Таблица 3 Списък на НЛР, възникващи в клинични проучвания при пациенти със сЮИА или пЮИА, които получават тоцилизумаб като монотерапия или в комбинация с MTX.*

| **СОК по MedDRA** | **Предпочитан термин (ПТ)** | **Честота** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Инфекции и инфестации | | Много чести | Чести | Нечести |
|  | Инфекции на горните дихателни пътища | пЮИА, сЮИА |  |  |
| Назофарингит | пЮИА, сЮИА |  |  |
| Нарушения на нервната система | |  |  |  |
|  | Главоболие | пЮИА | сЮИА |  |
| Стомашно-чревни нарушения | |  |  |  |
|  | Гадене |  | пЮИА |  |
| Диария |  | пЮИА, сЮИА |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | |  |  |  |
|  | Реакции, свързани с инфузията |  | пЮИА1, сЮИА2 |  |
| Изследвания | |  |  |  |
|  | Повишени чернодробни трансаминази |  | пЮИА |  |
| Намаляване на броя на неутрофилите | сЮИА | пЮИА |  |
| Намаляване на броя на тромбоцитите |  | сЮИА | пЮИА |
| Повишен холестерол |  | сЮИА | пЮИА |

1 Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите с пЮИА включват, но не се ограничават до главоболие, гадене и хипотония

2 Реакциите, свързани с инфузията, при пациентите със сЮИА включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие

Пациенти с пЮИА

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при пЮИА е изследван при 188 пациенти на възраст от 2 до 17 години. Общата експозиция на пациентите е 184,4 пациентогодини. Честотата на НЛР при пациенти с пЮИА може да се види на Таблица 3. НЛР при пациентите с пЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА и сЮИА (вж. точка 4.8). При сравняване с възрастната популация с РА, събития като назофарингит, главоболие, гадене и намален брой неутрофили се съобщават по-често при популацията с пЮИА. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията с пЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

*Инфекции*

Честотата на инфекциите при цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, е 163,7 на 100 пациентогодини. Най-често наблюдаваните събития са назофарингит и инфекции на горните дихателни пътища. Честотата на сериозните инфекции е по-голяма при пациентите с тегло <30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (12,2 на 100 пациентогодини), в сравнение с пациентите с тегло ≥30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (4,0 на 100 пациентогодини). Честотата на инфекциите, водещи до прекъсване на приложението също е по-голяма при пациентите с тегло <30 kg, лекувани с 10 mg/kg тоцилизумаб (21,4%), в сравнение с пациентите с тегло ≥30 kg, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб (7,6%).

*Реакции, свързани с инфузията*

При пациенти с пЮИА, реакциите към инфузията се определят като всички събития, появили се по време на или до 24 часа от инфузията. В цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 11 пациенти (5,9%) са получили реакции, свързани с инфузията по време на вливането, а 38 пациенти (20,2%) са имали събитие до 24 часа от инфузията. Най-честите събития, наблюдавани по време на инфузията, са главоболие, гадене и хипотония, а до 24 часа от инфузията са замайване и хипотония. По принцип, нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на или до 24 часа от инфузията, са подобни по характер на наблюдаваните при пациенти с РА и сЮИА, вижте точка 4.8.

Не се съобщава за клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб, които налагат прекъсване на лечението.

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, намаляване на броя на неутрофилите под 1 × 109/l е наблюдавано при 3,7% от пациентите.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, 1% от пациентите са имали намален брой тромбоцити до ≤50 × 103/µl, без това да е било свързано със събития на кървене.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, повишаване на ALT или AST≥ 3 x ULN е наблюдавано съответно при 3,7% и <1% от пациентите.

*Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно наблюдение в проучването WA19977 с тоцилизумаб за интравенозно приложение 3,4 % и 10,4 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

*Пациенти със сЮИА*

Профилът на безопасност на тоцилизумаб за интравенозно приложение при сЮИА е проучен при 112 пациенти на възраст от 2 до 17 години. По време на 12-седмичната, двойносляпа контролирана фаза, 75 пациенти са получили лечение с тоцилизумаб (8 mg/kg или 12 mg/kg въз основа на телесното тегло). След 12 седмици или по времето на преминаване към тоцилизумаб поради влошаване на заболяването пациентите са лекувани в откритата фаза на продължение.

По принцип, НЛР при пациентите със сЮИА са подобни по вид на тези, наблюдавани при пациентите с РА, вижте точка 4.8. Честотата на НЛР при пациенти със сЮИА може да се види на Таблица 3. При сравняване с възрастната популация с РА, при пациентите със сЮИА се наблюдават по-често събития като назофарингит, намален брой неутрофили, повишаване на чернодробните трансаминази и диария. Събития на повишен холестерол се съобщават по-рядко в популацията със сЮИА отколкото при възрастната популация с РА.

*Инфекции*

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на всички инфекции в групата на тоцилизумаб за интравенозно приложение е 344,7 на 100 пациентогодини и 287,0 на 100 пациентогодини в групата на плацебо. През откритата фаза на продължение (Част II), общата честота на инфекции остава подобна при 306,6 на 100 пациентогодини.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, честотата на сериозни инфекции в групата на тоцилизумаб за интравенозно приложение е 11,5 на 100 пациентогодини. След една година при откритата фаза на продължение, общата честота на сериозни инфекции остава стабилна при 11,3 на 100 пациентогодини. Съобщените сериозни инфекции са подобни на тези, наблюдавани при пациентите с РА, като се добавят варицела и отит на средното ухо.

*Реакции, свързани с инфузията*

Реакциите към инфузията се определят като всички събития, възникнали по време на или до 24 часа от инфузията. По време на 12-седмичната контролирана фаза, 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб са получили събития по време на инфузията. Едно събитие (ангиоедем) е счетено за сериозно и животозастрашаващо и пациентът е преустановил лечението в клиничното изпитване.

По време на 12-седмичната контролирана фаза, 16% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 5,4% от пациентите в групата на плацебо са получили събитие до 24 часа от инфузията. В групата на тоцилизумаб събитията включват, но не се ограничават до обрив, уртикария, диария, епигастрален дискомфорт, артралгия и главоболие. Едно от тези събития (уртикария) е счетено за сериозно.

Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, се съобщават при 1 от 112 пациенти (< 1%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираната фаза и до включването в откритото клинично изпитване.

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, намаляване на броя на неутрофилите под 1 x 109/l е наблюдавано при 7% от пациентите в групата на тоцилизумаб и не е наблюдавано намаляване в групата на плацебо.

През откритата фаза на продължение, намаляване на броя на неутрофилите под 1 x 109/l е наблюдавано при 15% от групата на тоцилизумаб.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, 3% от пациентите в групата на плацебо и 1% в групата на тоцилизумаб са имали намален брой тромбоцити до ≤100 x 103/µl.

През откритата фаза на продължение, намаляване на броя на тромбоцитите под 100 x 103/µl е наблюдавано при 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб, без свързани с това събития на кървене.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, повишаване на ALT или AST≥ 3 x ULN е наблюдавано съответно при 5% и 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 0% в групата на плацебо.

През откритата фаза на продължение, повишаване на ALT или AST≥ 3 x ULN е наблюдавано съответно при 12% и 4% от пациентите в групата на тоцилизумаб.

*Имуноглобулин G*

Нивата на IgG намаляват по време на лечението. Намаляване до долната граница на нормата е наблюдавано при 15 пациенти по някое време на клиничното изпитване.

*Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза (проучване WA18221) 13,4 % и 33,3 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

През откритата фаза на продължение, (проучване WA18221) 13,2 % и 27,7 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

Пациенти с CRS

Безопасността на тоцилизумаб при CRS е оценена при един ретроспективен анализ на данни от клинични проучвания, в който 51 пациенти са лекувани интравенозно с тоцилизумаб 8 mg/kg (12 mg/kg при пациенти под 30 kg) със или без допълнителни кортикостероиди с високи дози за индуциран от приложение на CAR T-клетки тежък или животозастрашаващ CRS. Медианата на прилаганата доза е 1 доза тоцилизумаб (граници, 1-4 дози).

Имуногенност

Възможно е да се образуват анти-тоцилизумаб антитела по време на лечение с тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

**4.9 Предозиране**

Съществуват ограничени данни за предозиране с тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с мултиплен миелом е получил единична доза 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена дозалимитираща неутропения.

**Педиатрична популация**

Не са били наблюдавани случаи на предозиране при педиатричната популация.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Avtozma е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R- медиирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително T- и B-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като T-клетъчно активиране, индукция на секрецията на имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните проучвания с пациенти с РА, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид A (SAA) и фибриногена. В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности. Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 3 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с ревматоиден артрит се наблюдава подобно изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти с COVID-19 с една доза тоцилизумаб 8 mg/kg, приложен интравенозно, нивата на CRP се понижават и влизат в границите на нормата още в Ден 7.

Пациенти с РА

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания. Проучвания I-V са включвали пациенти ≥ 18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В изпитване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В проучвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с MTX спрямо плацебо и MTX. В изпитване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте проучвания е процентът на пациентите, достигнали повлияване по ACR 20 на седмица 24.

Изпитване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с MTX до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с MTX поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67 %) от пациентите не са били лекувани преди това с MTX. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с MTX (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Изпитване II, което е двугодишно изпитване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52 всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното изпитване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + MTX, 86 %, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали повлияване по ACR20. На седмица 52 и седмица 104 едновременните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Изпитване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

Изпитване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Изпитване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизирането. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

*Клинично повлияване*

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-високо повлияване по ACR 20, 50, 70 на 6-ия месец в сравнение с контролите (Таблица 4). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор MTX.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на отворените клинични проучвания I-V.

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR повлияването, включващо: брой болезнени и подути стави; обща оценка на пациенти и лекари; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс MTX или други БМАРЛ.

Пациентите в проучвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скора за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3-2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34 %), в сравнение с 1–12 % от контролните пациенти след 24 седмици. В изпитване II 65 % от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48 % след 52 седмица и 33 % от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на проучвания II, III и IV делът на пациентите, постигнали отговор по ACR 20, 50 и 70, е значимо по-висок (съответно 59 % спрямо 50 %, 37 % спрямо 27 %, 18 % спрямо 11 %) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p< 0,03). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6), е значимо по-висок (съответно 31 % спрямо 16 %) при пациенти, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациенти, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p < 0,0001).

*Таблица 4 Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани проучвания (% пациенти)*

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

TCZ - Toцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

\*\* - p< 0,01, TCZ спрямо PBO + MTX/БМАРЛ

\*\*\* - p< 0,0001, TCZспрямо ПБO + MTX/БМАРЛ

*Голямо клинично повлияване*

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс MTX 14 % от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ефекта ACR70 в продължение на 24 седмици или повече).

*Рентгенографска промяна*

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на скор на Sharp и неговите компоненти, скор за ерозия и скор за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 5).

В откритото продължение на изпитване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс MTX, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp- Genant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (p < 0,0001), в сравнение с болните, рандомизирани да получават плацебо плюс MTX.

*Таблица 5 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ПБО + MTX**  **(+ TCZ от седмица 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| Общ скор по Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Скор за ерозия | 0,71 | 0,17\* |
| Скор за JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

ПБO - Плацебо

MTX - Метотрексат

TCZ - Toцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

\* - p≤0,0001, TCZ спрямо ПБO + MTX

\*\* - p<0,005, TCZ спрямо ПБO + MTX

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, при 85 % от пациентите (n = 348) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67 % при пациентите, лекувани с плацебо плюс MTX (n = 290) (p ≤ 0,001). Това се запазва след 2 години на лечение (83 %; n = 353). Деветдесет и три процента (93 %; n = 271) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрение във всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрение в скора на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване ІІ подобрението на телесната функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52 средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (‑ 0,61).

*Нива на хемоглобина*

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрение на нивата на хемоглобина на седмица 24 в сравнение с БМАРЛ (p< 0,0001). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до седмица 24.

*Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия*

Проучване VI (WA19924), 24-седмично двойносляпо проучване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към MTX или при които продължителното лечение с MTX се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с MTX). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици. Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 6).

*Таблица 6 Резултати за ефикасност при проучване VI (WA19924)*

|  | **ADA + Плацебо**  **(i.v.)**  **N = 162** | **TCZ + Плацебо**  **(s.c.)**  **N = 163** | **p-стойност (a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица** | | | |
| DAS28 (коригирана средна стойност) | -1,8 | -3,3 |  |
| Разлика в коригираната средна стойност (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| **Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица (b)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0,0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0,0001 |
| ACR20 повлияване, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 повлияване, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 повлияване, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

a p стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

b Използвано е приписване „без отговор” за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В рамото с тоцилизумаб типовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с познатия профил на беозпасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарстени реакции са с подобна честота и сравнени в Таблица 1. Висока честота на инфекции и инфестации са били докладвани в рамото с тоцилизумаб (48% срещу 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по-висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по CTC. Eдинадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 или по-висока по CTC. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

***Пациенти с ранен РА, нелекувани с МТХ***

Проучване VII (WA19926), 2-годишно клинично изпитване с планиран първичен анализ на седмица 52, оценява 1 162 нелекувани с МТХ възрастни пациенти с умерен до тежък активен ранен РА (средна продължителност на заболяването ≤ 6 месеца). Приблизително 20% от пациентите са получавали предшестващо лечение с БМАРЛ, различни от МТХ. Това проучване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици/МТХ като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. като монотерапия и МТХ като монотерапия за намаляване на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане в продължение на 104 седмици. Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали DAS28 ремисия (DAS28 < 2,6) на седмица 24. Значително по-голям процент от пациентите в групите с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ и монотерапия с тоцилизумаб, са достигнали първичната крайна точка, в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ. Групата с тоцилизумаб 8 mg/kg + МТХ показва статистически значими резултати също и по отношение на основните вторични крайни точки. Като числено изражение, значително по-голямо повлияване в сравнение със самостоятелното приложение на МТХ е наблюдавано в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия при всички вторични крайни точки, включително рентгенографските крайни точки. В това проучване са анализирани също ACR/EULAR ремисия (Boolean и Index) като предварително определени експлораторни крайни точки, като по-голямо повлияване е наблюдавано в групите с тоцилизумаб. Резултатите от проучване VII са показани в Таблица 7.

*Таблица 7 Резултати за ефикасност в проучване VII (WA19926) при пациенти с ранен РА, нелекувани с MTX*

|  | | **TCZ**  **8 mg/kg + MTX**  **N=290** | **TCZ**  **8 mg/kg + плацебо**  **N=292** | **TCZ**  **4 mg/kg + MTX**  **N=288** | **Плацебо**  **+ MTX**  **N=287** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Първична крайна точка** | | | | | |
| DAS28 Ремисия | |  |  |  |  |
| Седмица 24 | n (%) | 130 (44,8)\*\*\* | 113 (38,7)\*\*\* | 92 (31,9) | 43 (15,0) |
| **Основни вторични крайни точки** | | | | | |
| DAS 28 ремисия | |  |  |  |  |
| Седмица 52 | ACR, n (%) | 142 (49,0)\*\*\* | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| Седмица 24 | ACR20, n (%) | 216 (74,5)\* | 205 (70,2) | 212 (73,6) | 187 (65,2) |
|  | ACR50, n (%) | 165 (56,9)\*\* | 139 (47,6) | 138 (47,9) | 124 (43,2) |
|  | ACR70, n (%) | 112 (38,6)\*\* | 88 (30,1) | 100 (34,7) | 73 (25,4) |
| Седмица 52 | ACR20, n (%) | 195 (67,2)\* | 184 (63,0) | 181 (62,8) | 164 (57,1) |
|  | ACR50, n (%) | 162 (55,9)\*\* | 144 (49,3) | 151 (52,4) | 117 (40,8) |
|  | ACR70, n (%) | 125 (43,1)\*\* | 105 (36,0) | 107 (37,2) | 83 (28,9) |
| HAQ-DI (коригирана средна промяна от изходното ниво) | |  |  |  |  |
| Седмица 52 |  | -0,81\* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| **Рентгенографски крайни точки (средна промяна от изходното ниво)** | | | | | |
| Седмица 52 | mTSS | 0,08\*\*\* | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
|  | Скор за ерозия | 0,05\*\* | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
|  | JSN | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Липса на рентгенографска прогресия n (%) (промяна от изходното ниво в mTSS ≤0) | | 226 (83)**‡** | 226 (82)**‡** | 211 (79) | 194 (73) |
| **Експлораторни крайни точки** | | | | | |
| Седмица 24: ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%) | | 47 (18,4) **‡** | 38 (14,2) | 43 (16,7) **‡** | 25 (10,0) |
| ACR/EULAR Index ремисия, n (%) | | 73 (28,5) **‡** | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| Седмица 52: ACR/EULAR Boolean ремисия, n (%) | | 59 (25,7) **‡** | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| ACR/EULAR Index ремисия, n (%) | | 83 (36,1) **‡** | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

*mTSS – модифициран Total Sharp Score*

*JSN – стесняване на ставната цепка*

Всички сравнения за ефикасност спрямо плацебо + MTX. \*\*\*p≤0,0001; \*\*p<0,001; \*p<0,05;

‡p-стойност < 0,05 спрямо плацебо + MTX, но крайната точка е аналитична (не е включена в йерархията на статистическото изследване и следователно не е контролирана за множественост)

*COVID-19*

Клинична ефикасност

**RECOVERY (Рандомизирана оценка на терапията на COVID-19 (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy)) проучване на съвместна група при хоспитализирани възрастни с диагностициран COVID-19**

RECOVERY е голямо, рандомизирано, контролирано, открито, многоцентрово платформено проучване, проведено в Обединеното кралство, за оценка на ефикасността и безопасността на потенциални лечения при хоспитализирани възрастни пациенти с тежка форма на COVID-19. Всички подходящи пациенти получават обичайни грижи и преминават през начално (основно) рандомизиране. При пациентите, подходящи за клиничното изпитване, има клинично съмнение за или лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 и липсват медицински противопоказания за някое от леченията. Пациентите с клинични данни за прогресия на COVID-19 (определена като кислородна сатурация <92% на стаен въздух или прилагана кислородна терапия и CRP ≥75 mg/l) са подходящи за второ рандомизиране за получаване или на тоцилизумаб интравенозно, или само на обичайните грижи.

Анализите за ефикасност се извършват в intent-to-treat популацията (ITT), състояща се от 4 116 пациенти, които са рандомизирани, като 2 022 пациенти са рандомизирани в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи, а 2 094 пациенти в рамото само с обичайни грижи. Изходните демографски данни и характеристики на заболяването при ITT популацията са добре балансирани в рамената на лечение. Средната възраст на участниците е 63,6 години (стандартно отклонение [SD] 13,6 години). Повечето пациенти са мъже (67%) и от европеидната раса (76%). Медианата (диапазон) на нивото на CRP е 143 mg/l (75-982).

На изходно ниво 0,2% (n=9) от пациентите не получават допълнителен кислород, 45% от пациентите се нуждаят от нископоточна кислородна терапия, 41% от пациентите се нуждаят от неинвазивна вентилация или високопоточна кислородна терапия и 14% от пациентите се нуждаят от инвазивна механична вентилация; съобщава се, че 82% получават системни кортикостероиди (определени като пациенти, които са започнали лечение със системни кортикостероиди или преди, или по време на рандомизирането). Най-честите съпътстващи заболявания са диабет (28,4%), сърдечно заболяване (22,6%) и хронично белодробно заболяване (23,3%).

Първичният резултат е времето до смърт до Ден 28. Коефициентът на риск за сравнение между рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и рамото само с обичайни грижи е 0,85 (95% CI: 0,76 до 0,94), статистически значим резултат (p=0,0028). Изчислено е, че вероятността от смърт към Ден 28 е 30,7% и 34,9% съответно в рамената с тоцилизумаб и с обичайни грижи,. Изчислено е, че разликата в риска е -4,1% (95% CI: -7,0% до -1,3%), което съответства на първичния анализ. Коефициентът на риск в предварително определената подгрупа пациенти, получавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 0,79 (95% CI: 0,70 до 0,89), а в предварително определената подгрупа, неполучавали системни кортикостероиди на изходно ниво, е 1,16 (95% CI: 0,91 до 1,48).

Медианата на времето до изписване от болница е 19 дни в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и >28 дни в рамото с обичайни грижи (коефициент на риск [95% CI] = 1,22 [1,12 до 1,33]).

Сред пациентите, които не се нуждаят от инвазивна механична вентилация на изходно ниво, процентът на пациентите, които са имали нужда от механична вентилация или са починали към Ден 28, е 35% (619/1 754) в рамото с тоцилизумаб + обичайни грижи и 42% (754/1 800) в рамото само с обичайни грижи (коефициент на риск [95% CI] = 0,84, [0,77 до 0,92] p<0,0001).

Педиатрична популация

*Пациенти със сЮИА*

*Клинична ефикасност*

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на активен сЮИА е оценена в 12-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно групово проучване с две рамена. Пациентите, включени в клиничното изпитване, са имали обща продължителност на заболяването най-малко 6 месеца и активно заболяване, но без преживяване на остри пристъпи, изискващо прилагане кортикостероиди в дози над 0,5 mg/kg преднизонов еквивалент. Ефикасността при лечението на синдром на активиране на макрофагите не е изследвана.

Пациентите (лекувани със или без MTX) са били рандомизирани (тоцилизумаб: плацебо = 2:1) в една от двете лечебни групи - 75 пациенти са получавали тоцилизумаб инфузии през две седмици, 8 mg/kg при пациентите ≥ 30 kg или 12 mg/kg при пациентите < 30 kg, а 37 пациенти са определени да получават плацебо инфузии през две седмици. Намаляване на кортикостероидите е позволено след шестата седмица при пациентите, които са постигнали JIA ACR70 повлияване. След 12 седмици или след прекъсвна поради влошаване на заболяването, пациентите са лекувани в откритата фаза с дози, съответстващи на теглото.

*Клинично повлияване*

Първичната крайна точка е процентът пациенти с най-малко 30 % подобрение на JIA ACR (JIA ACR 30 повлияване) резултата на седмица 12 и липса на фебрилитет (без отбелязана температура ≥ 37,5°C през предшестващите 7 дни). Осемдесет и пет процента (64/75) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб и 24,3% (9/37) от пациентите, лекувани с плацебо, са достигнали тази крайна точка. Разликата в тези проценти е значителна (p < 0,0001).

Процентът пациенти, постигнали повлияване JIA ACR 30, 50, 70 и 90, са показани в Таблица 8.

*Таблица 8 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 12 (% пациенти)*

| **Степен на повлияване** | **Тоцилизумаб**  **N = 75** | **Плацебо**  **N = 37** |
| --- | --- | --- |
| JIA ACR 30 | 90,7%1 | 24,3% |
| JIA ACR 50 | 85,3%1 | 10,8% |
| JIA ACR 70 | 70,7%1 | 8,1% |
| JIA ACR 90 | 37,3%1 | 5,4% |

1 p<0,0001, тоцилизумаб срещу плацебо

*Системни ефекти*

При пациентите, лекувани с тоцилизумаб, 85% от тези, които са имали на изходно ниво фебрилитет, вследствие на сЮИА, са били без висока температура (без отбелязана температура ≥ 37,5°C през предшестващите 14 дни) на седмица 12, в сравнение с 21% от пациентите на плацебо (p < 0,0001).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 12 седмици на лечение с тоцилизумаб е намаление с 41 точки на скала от 0 – 100, в сравнение с намаление с 1 точка при пациентите на плацебо (p < 0,0001).

*Намаляване на кортикостероидите*

При пациентите, достигнали JIA ACR70 повлияване, е позволено намаляване на дозата на кортикостероидите. При седемнадесет (24%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, срещу 1 (3%) пациент на плацебо е било възможно да се намали дозата на кортикостероида с най-малко 20%, без преживяване на последващ JIA ACR30 пристъп или поява на системни симптоми до седмица 12 (p = 0,028). Намаляването на кортикостероидите е продължило като 44 пациенти са спрели пероралните кортикостероиди на седмица 44, поддържайки JIA ACR повлияването.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

На седмица 12, процентът на пациентите, лекувани с тоцилизумаб, показва минимално клинично значимо подобрение по отношение на Въпросника за оценка на детското здраве – индекс за инвалидизация (Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index) (определен като намаляване на индивидуалния общ резултат с ≥ 0,13), което е значимо по- високо отколкото при пациентите, лекувани с плацебо, 77% срещу 19% (p < 0,0001).

*Лабораторни показатели*

Петдесет от седемдесет и пет (67%) пациенти, лекувани с тоцилизумаб, са имали изходен хемоглобин < LLN. Четиридесет (80%) от тези пациенти са имали повишаване на хемоглобина до нормалните граници на седмица 12, в сравнение с 2 от 29 (7%) от пациентите, лекувани с плацебо с изходен хемоглобин < LLN (p < 0,0001).

*Пациенти с пЮИА*

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб е оценявана в едно клинично изпитване, състоящо се от три части - WA19977, включващо открито продължение при деца с активен пЮИА. Част I се състои от 16-седмичен въвеждащ период на активно лечение с тоцилизумаб (n=188), последван от Част II, 24-седмичен рандомизиран, двойносляп, плацебо контролиран период на оттегляне (n=163), последван от Част III, 64-седмичен открит период. В част I, подходящите за участие пациенти ≥30 kg са получили 4 дози от 8 mg/kg тоцилизумаб i.v. на всеки 4 седмици. Пациентите <30 kg са рандомизирани 1:1 за получаване на 4 дози от 8 mg/kg или 10 mg/kg тоцилизумаб i.v. на всеки 4 седмици. Пациентите, които са завършили Част I на клиничното изпитване и са постигнали най-малко JIA ACR30 повлияване на седмица 16, в сравнение с изходното ниво, са подходящи за включване в заслепения период на оттегляне (Част II) на изпитването. В Част II пациентите са рандомизирани за получаване на тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I) или плацебо в съотношение 1:1, като са стратифицирани според едновременна употреба на MTX и едновременна употреба на кортикостероиди. Всеки пациент продължава в Част II на изпитването до седмица 40 или докато пациентът отговаря на критериите за JIA ACR30 активизиране (спрямо седмица 16) и е подходящ за преминаване към лечение с тоцилизумаб (същата доза, получавана в Част I).

*Клинично повлияване*

Първичната крайна точка е процентът пациенти с JIA ACR30 активизиране на седмица 40 спрямо седмица 16. Четиридесет и осем процента (48,1%, 39/81) от пациентите, лекувани с плацебо, са имали активизиране в сравнение с 25,6% (21/82) от пациентите, лекувани с тоцилизумаб. Разликата между тези проценти е статистически значима (p=0,0024).

При завършване на Част I, стойностите на JIA ACR 30/50/70/90 повлияване са съответно 89,4%, 83,0%, 62,2% и 26,1%.

По време на фазата на оттегляне (Част II), процентът на пациентите, постигнали JIA ACR 30, 50 и 70 повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво, са показани в Таблица 9. При този статистически анализ, пациентите с активизиране на заболяването (и подходящи за преминаване на тоцилизумаб) по време на Част II, или които са оттеглени от изпитването, са класифицирани като неповлияващи се. Допълнителни анализи на JIA ACR повлияването, вземайки предвид наблюдаваните данни на седмица 40 независимо от статуса на активизиране на заболяването, показват, че до седмица 40, 95,1% от пациентите, които са получавали продължителна терапия с тоцилизумаб, са постигнали JIA ACR 30 повлияване или по-високо.

*Таблица 9 Степен на JIA ACR повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво (процент пациенти)*

| **Степен на повлиляване** | Тоцилизумаб  N=82 | Плацебо  N=81 |
| --- | --- | --- |
| ACR 30 | 74,4%\* | 54,3%\* |
| ACR 50 | 73,2%\* | 51,9%\* |
| ACR 70 | 64,6%\* | 42,0%\* |

\* p<0,01, тоцилизумаб срещу плацебо

Броят на активните стави е значително намален в сравнение с изходното ниво при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -14,3 спрямо ‑11,4, p=0,0435). Общата оценка на лекаря за активността на заболяването, измерена по 0-100 mm скала, показва по-голямо намаление на активността на заболяването при тоцилизумаб в сравнение с плацебо (коригирана средна промяна -45,2 mm спрямо -35,2 mm, p=0,0031).

Коригираната средна промяна на болката VAS след 40 седмици на лечение с тоцилизумаб е 32,4 mm по 0-100 mm скала, в сравнение с намаление от 22,3 mm при пациентите на плацебо (висока статистическа значимост; p=0,0076).

Степента на ACR повлияване е по-ниска при пациенти с предшестващо биологично лечение, както е показано в Таблица 10 по-долу.

*Таблица 10 Брой и процент на пациентите с JIA ACR30 активизиране и процент на пациентите с JIA ACR30/50/70/90 повлияване на седмица 40 според предшестваща употреба на биологични лекарства (ITT популация - Част II на клиничното изпитване)*

|  | **Плацебо** | | **Всички TCZ** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Употреба на биологични лекарства** | **Да (N** = **23)** | **Не (N** = **58)** | **Да (N** = **27)** | **Не (N** = **55)** |
| JIA ACR30 активизиране | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| JIA ACR30 повлияване | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| JIA ACR50 повлияване | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| JIA ACR70 повлияване | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| JIA ACR90 повлияване | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

Пациентите, рандомизирани за лечение с тоцилизумаб, имат по-малко ACR30 активизиране и по-високо общо ACR повлияване в сравненние с пациентите на плацебо, независимо от анамнезата за предишна употреба на биологични лекарства.

CRS

Ефикасността на тоцилизумаб за лечение на CRS е оценена при един ретроспективен анализ на данни от клинични проучвания на CAR T-клетъчни терапии (тисагенлеклевцел и аксикабтаген цилолевцел) при хематологични злокачествени заболявания. Пациентите, подходящи за оценяване, са лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg (12 mg/kg при пациенти < 30 kg) със или без допълнителни кортикостероиди с високи дози за тежък или животозастрашаващ CRS. Само първият епизод на CRS е включен в анализа. Популацията за ефикасност за кохортата с тисагенлеклевцел включва 28 мъже и 23 жени (общо 51 пациенти) с медиана на възрастта 17 години (граници, 3–68 години). Медианата на времето от началото на CRS до първата доза тоцилизумаб е 3 дни (граници, 0–18 дни). Отзвучаването на CRS е дефинирано като отсъствие на повишена температура и неизползване на вазопресори в продължение на най-малко 24 часа. Пациентите се считат за респондери, ако CRS отзвучи в рамките на 14 дни от първата доза тоцилизумаб, ако са били необходими не повече от 2 дози тоцилизумаб и при лечението не са използвани други лекарства освен тоцилизумаб и кортикостероиди. Тридесет и девет пациенти (76,5 %; 95 % CI: 62,5 %–87,2 %) са постигнали отговор. В една независима кохорта от 15 пациенти (граници: 9–75 години) с CRS, индуциран от аксикабтаген цилолевцел, 53 % са се повлияли.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тоцилизумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на синдром на освобождаване на цитокини, свързан с терапия с Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR).

COVID-19

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тоцилизумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на COVID-19.

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Интравенозно приложение

Пациенти с РА

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или със 162 mg тоцилизумаб, приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно ± SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = 38 000 ± 13 000 h µg/ml, минимална концентрация (Cmin) = 15,9 ± 13,1 µg/ml и максимална концентрация (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и Cmax са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за Cmin (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на Cmax и след 8 и 20 седмици за AUC и Cmin съответно. AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg прогнозираните средни стойности (± SD) в стационарно състояние на AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са 50 000 ± 16 800 μg•h/ml; 24,4 ± 17,5 μg/ml, и 226 ± 50,3 μg/ml съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с > 800 mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Пациенти с COVID-19

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е охарактеризирана чрез използване на популационен фармакокинетичен анализ на база данни, състояща се от 380 възрастни пациенти с COVID-19 в проучване WA42380 (COVACTA) и в проучване CA42481 (MARIPOSA), лекувани с единична инфузия тоцилизумаб 8 mg/kg или две инфузии през най-малко 8 часа. Изчислени са следните показатели (прогнозна средна стойност ± SD) за доза 8 mg/kg тоцилизумаб: площ под кривата за 28 дни (AUC0-28) = 18 312 (5 184) час•µg/ml, концентрация в Ден 28 (Cден28) = 0,934 (1,93) µg/ml и максимална концентрация (Cmax) = 154 (34,9) µg/ml. Изчислени са и AUC0-28,Cден28 и Cmax след две дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през 8 часа (прогнозна средна стойност ± SD): съответно 42 240 (11 520) час•µg/ml, 8,94 (8,5) µg/ml и 296 (64,7) µg/ml.

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

При възрастни пациенти с COVID-19 централният обем на разпределение е 4,52 l, периферният обем на разпределение е 4,23 l, което води до обем на разпределение 8,75 l.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението, веднъж чрез линеен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинеен клирънс. При пациенти с РА линейният клирънс е 9,5 ml/час. При възрастни пациенти с COVID-19 линейният клирънс е 17,6 ml/час при пациентите с изходна категория по ординалната скала 3 (OS 3, пациенти, нуждаещи се от допълнителен кислород), 22,5 ml/час при пациентите с изходна OS 4 (пациенти, нуждаещи се от високопоточна кислородна терапия или неинвазивна вентилация), 29 ml/час при пациентите с изходна OS 5 (пациенти, нуждаещи се от механична вентилация) и 35,4 ml/час при пациентите с изходна OS 6 (пациенти, нуждаещи се от екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO) или механична вентилация и допълнителна органна поддръжка). Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

При пациенти с РА t1/2 на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици ефективният t1/2 намалява при намаление на концентрациите в интервал на дозиране от 18 дни до 6 дни.

При пациенти с COVID-19 серумните концентрации са под границата на количествено определяне след средно 35 дни след една инфузия тоцилизумаб i.v. 8 mg/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и Cmin, по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. Cmax се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и Cmin са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

Специални популации

*Бъбречно увреждане:* Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс въз основа на Cockcroft-Gault < 80 ml/min и *≥* 50 ml/min) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

*Чернодробно увреждане*: Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

*Възраст, пол и етническа принадлежност:* Популационният фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти с РА и COVID-19 показва, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФK анализ при пациентите с COVID-19 потвърждават, че телесното тегло и тежестта на заболяването са двете коварианти, които значително повлияват линейния клирънс на тоцилизумаб.

*Пациенти със сЮИА:*

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ от база-данни, събрани от 140 пациенти със сЮИА, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло ≥ 30 kg) 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло < 30 kg), 162 mg s.c. всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg s.c. през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

*Таблица 11 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след i.v. приложение при сЮИА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg** | **12 mg/kg Q2W под 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 256 ± 60,8 | 274 ± 63,8 |
| Ctrough (µg/ml) | 69,7 ± 29,1 | 68,4 ± 30,0 |
| Cmean (µg/ml) | 119 ± 36,0 | 123 ± 36,0 |
| Кумулационна Cmax | 1,42 | 1,37 |
| Кумулационна Ctrough | 3,20 | 3,41 |
| Кумулационна Cmean или AUCτ\* | 2,01 | 1,95 |

\* τ = 2 седмици за схеми с i.v. приложение

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 8 за двете схеми на лечение - 12 mg/kg (TT<30 kg) и 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg) на всеки 2 седмици (Q2W).

При пациенти със сЮИА, централният обем на разпределение е 1,87 l, а периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние от 4,01 l. Линейният клирънс, изчислен като показател при популационния фармакокинетичен анализ, е 5,7 ml/час.

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 16 дни при двете категории телесно тегло (8 mg/kg телесно тегло ≥ 30 kg или 12 mg/kg телесно тегло < 30 kg) на седмица 12.

*Пациенти с пЮИА:*

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА се характеризира от популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg ), 10 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg) или 162 mg s.c. на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

*Таблица 12 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след i.v. приложение при пЮИА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg** | **12 mg/kg Q2W под 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 183 ± 42,3 | 168 ± 24,8 |
| Ctrough (µg/ml) | 6,55 ± 7,93 | 1,47 ± 2,44 |
| Cmean (µg/ml) | 42,2 ± 13,4 | 31,6 ± 7,84 |
| Кумулационна Cmax | 1,04 | 1,01 |
| Кумулационна Ctrough | 2,22 | 1,43 |
| Кумулационна Cmean или AUCτ\* | 1,16 | 1,05 |

\* τ = съответно 4 седмици за схеми с i.v. приложение

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към седмица 16 за дозата 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg).

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 16 дни за двете категории телесно тегло (8 mg/kg за телесно тегло ≥30 kg или 10 mg/kg за телесно тегло <30 kg) при дозов интервал в стационарно състояние.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават карциногенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на IL-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично изпитване на токсичността при дългоопашати макаци или при мишки с дефицит на IL-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при изследвания на хроничната токсичност при дългоопашати макаци и репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при дългоопашати макаци в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 х над човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионална-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че IL-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

L-треонин

L-метионин

Полисорбат 80

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

**6.3 Срок на годност**

*Неотворен флакон*: 3 години

*Разреден продукт*: След разреждане, приготвеният инфузионен разтвор е физически и химически стабилен в натриев хлорид 9 mg/ml (0.9 %) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%). Може да се съхранява в продължение на 48 часа при 30ºС и до 1 месец в хладилник при 2°C - 8°C.

От микробиологична гледна точка приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употребата са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2°C–8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Флаконите да се съхраняват в хладилник (2ºС - 8ºС). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона(ите) в картонената опаковка, за да се предпази(ят) от светлина.

За условията на съхранение на разредения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Avtozma се доставя във флакон (от стъкло тип І) със запушалка (от бутилова гума), съдържащ 4 ml, 10 ml или 20 ml концентрат. Видове опаковки от 1 и 4 флакона.

Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Указания за разреждане преди приложение

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до леко опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да приготвите Avtozma. За инфузионни сакове, направени от поливинилхлорид (PVC), трябва да се използват инфузионни сакове, които не съдържат ди(2-етилхексил)фталат (не съдържат DEHP).

Пациенти с РА, CRS (≥ 30 kg) и COVID-19

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Употреба при педиатричната популация

Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS ≥ 30 kg

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (**0,4 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Пациенти със сЮИА и CRS < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрата, необходим за дозата на пациентите. Необходимото количество Avtozma концентрат (**0,6 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Пациенти с пЮИА < 30 kg

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (**0,5 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Avtozma е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

BT_1000x858pxТози лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб (tocilizumab) в 0,9 ml.

Тоцилизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло срещу човешки имуноглобулин подклас G1 (IgG1), насочено спрямо разтворими и мембранно свързани интерлевкин-6 рецептори.

Помощни вещества с известно действие:

*Полисорбат*

Всяка предварително напълнена спринцовка 162 mg съдържа 0,2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до жълт разтвор с рН 5,7 – 6,3 и осмолалитет 280 ‒ 340 mmol/kg.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ревматоиден артрит (РА)

Avtozma, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

* + - лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с МТХ.
    - лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (ТNF).

При тези пациенти Avtozma може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че Avtozma намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)

Avtozma е показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 1 и повече години, които са се повлияли недостатъчно от предшестваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди. Avtozma може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX е неподходящо) или в комбинация с MTX.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Avtozma в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА; с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с MTX. Avtozma може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Гигантоклетъчен артериит (ГКА)

Avtozma е показан за лечение на гигантоклетъчен артериит (ГКА) при възрастни пациенти.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Тоцилизумаб за s.c. приложение се прилага с предварително напълнена спринцовка с обезопасяващо иглата устройство за еднократна употреба. Лечението трябва да се започне от доставчик на медицински грижи с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА.

Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран доставчик на медицински грижи. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира Avtozma само ако лекарят определи, че това е подходящо, пациентът или родител/настойник приема да се подлага на необходимите медицински контролни прегледи и е обучен на правилната техника на инжектиране.

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб i.v. към s.c. приложение, трябва да приложат първата s.c. доза по времето на следващата планирана i.v. доза, под наблюдението на квалифициран доставчик на медицински грижи.

На всички пациенти, които се лекуват с Avtozma, трябва да се дава Сигналната карта на пациента.

Трябва да се прецени дали пациентът или родителят/настойникът са подходящи да извършат подкожното приложение при домашни условия. Пациентите или родителят/настойникът трябва да се инструктират да информират медицинския специалист преди приложение на следващата доза, ако се появят симптоми на алергична реакция. Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми на сериозни алергични реакции (вж. точка 4.4).

Дозировка

РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от Avtozma интравенозна форма на Avtozma форма за подкожно приложение с фиксирана доза. Трябва да се спазва интервал на приложение веднъж седмично.

Пациентите, прехвърлени от интравенозна на лекарствена форма за подкожно приложение, трябва да получат първата си доза подкожно вместо следващата планирана интравенозна доза под наблюдението на квалифициран медицински персонал.

ГКА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично в комбинация с курс глюкокортикоиди с постепенно понижаване на дозата. Avtozma може да се използва самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите. Монотерапия с Avtozma не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вж. точка 4.4).

Поради хроничното естество на ГКА, лечение с продължителност повече от 52 седмици трябва да се ръководи от активността на заболяването, преценката на лекаря и избора на пациента.

РА и ГКА

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4).

* Отклонения в чернодробните ензими

| Лабораторна стойност | Действие |
| --- | --- |
| > 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN) | Промяна на дозата на съпътстващо прилаганите БМАРЛ (РА) или имуномодулиращи средства (ГКА), ако е подходящо.  При персистиращо увеличение в тази граница, да се намали честотата на приложение на Avtozma на инжектиране през седмица или да се прекъсне Avtozma, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST).  Лечението да се поднови с инжектиране всяка седмица или през седмица според клиничните нужди. |
| > 3 до 5 пъти ULN | Да се прекъсне приложението на Avtozma до < 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за > 1 до < 3 пъти ULN.  При персистиращо увеличение > 3 пъти ULN (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4), да се преустанови Avtozma. |
| > 5 пъти ULN | Да се преустанови Avtozma. |

* Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 2 x 109/l

| Лабораторна стойност (клетки x 109/l) | Действие |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Дозата се поддържа. |
| ANC от 0,5 до 1 | Да се преустанови приложението на Avtozma.  Когато ANC се увеличи > 1 x 109/ l, да се поднови приложението на Avtozma през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди. |
| ANC < 0,5 | Да се преустанови Avtozma. |

* Нисък брой тромбоцити

| Лабораторна стойност (клетки x 103/μl) | Действие |
| --- | --- |
| 50 до 100 | Да се преустанови приложението на Avtozma.  Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 103/μl, да се поднови приложението на Avtozma през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди. |
| < 50 | Да се преустанови Avtozma. |

РА и ГКА

*Пропусната доза*

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациентът пропусне подкожна инжекция през седмица на Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза веднага, а следващата доза на следващия планиран ден.

Специални популации

*Старческа възраст:*

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

*Бъбречно увреждане:*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Avtozma не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

*Чернодробно увреждане:*

Avtozma не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

*Педиатрични пациенти*

Безопасността и ефикасността на Avtozma лекарствена форма за подкожно приложение при деца от раждането до под 1 година не са установени. Липсват данни.

Промяна на дозата трябва да се основава само на съответната промяна в теглото на пациента с времето. Avtozma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с MTX.

*Пациенти със сЮИА*

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст над 1 година е 162 mg подкожно веднъж седмично при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg или 162 mg подкожно веднъж на всеки 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

При получаване на Avtozma подкожно пациентите трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg.

*Пациенти с пЮИА:*

Препоръчителната дозировка при пациенти над 2-годишна възраст е 162 mg подкожно веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо от или равно на 30 kg или 162 mg подкожно веднъж на 3 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Корекции на дозата поради лабораторни отклонения (сЮИА и пЮИА)

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания MTX и/или на други лекарства трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

* Отклонения в чернодробните ензими

| Лабораторна стойност | Действие |
| --- | --- |
| > 1 до 3 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  При персистиращо увеличение в тази граница приложението на Avtozma се прекъсва до нормализиране на ALT/AST. |
| > 3 x ULN дo 5 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  Прекъсва се приложението на Avtozma до < 3 x ULN и се следват горните препоръки при >1 до 3 x ULN. |
| > 5 x ULN | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* + Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

| Лабораторна стойност (клетки x 109/ l) | Действие |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Продължава се приложението. |
| ANC 0,5 до 1 | Прекъсва се приложението на Avtozma.  Когато ANC се повиши до > 1 x 109/ l, приложението на Avtozma се подновява. |
| ANC < 0,5 | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* + Нисък брой на тромбоцитите

| Лабораторна стойност (клетки x 103/µl) | Действие |
| --- | --- |
| 50 до 100 | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  Прекъсва се приложението на Avtozma.  Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 103/µl, приложението на Avtozma се подновява. |
| < 50 | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на приложението на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

Намаляването на честотата на приложение на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти със сЮИА или пЮИА.

Безопасността и ефикасността на Avtozma за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

Наличните данни при i.v. формата показват, че клинично подобрение се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрение в рамките на този период от време.

Пропусната доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациент пропусне подкожната инжекция с Avtozma, която се прилага веднъж на всеки 2 седмици, в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза незабавно, а следващата доза на следващия планиран ден.

Ако пациент с пЮИА пропусне подкожна инжекция с Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да приеме пропуснатата доза веднага щом си спомни и да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациент пропусне приложението на подкожна инжекция на Avtozma с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си инжектира Avtozma, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Avtozma e за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират Avtozma, ако лекарят прецени, че е подходящо. Общото съдържание (0,9 ml) на предварително напълнената спринцовка трябва да се приложи като подкожна инжекция. Препоръчителните места за инжектиране (корема, бедрото и горната част на ръката) трябва да се сменят и инжекциите не трябва никога да се поставят в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.

Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща.

Подробни указания за приложението на Avtozma в предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента, вижте точка 6.6.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Формата на Avtozma за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение.

Avtozma за подкожно приложение не е предназначен за приложение при деца със сЮИА с тегло под 10 kg.

*Проследимост*

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

*Инфекции*

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8, Нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с Avtozma при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на Avtozma при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, като Avtozma, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на тоцилизумаб върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациентите (което включва по-малки деца със сЮИА или пЮИА, които може да не могат да обяснят добре своите симптоми) и родители/настойници на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

*Туберкулоза*

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, всички пациенти трябва да бъдат преглеждани за латентна туберкулозна (TБ) инфекция, преди да се започне лечение с Avtozma. Пациентите с латентна TБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикобактериална терапия преди започване на Avtozma. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от TB интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с Avtozma се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

*Вирусно реактивиране*

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит B) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните проучвания с тоцилизумаб.

*Усложнения на дивертикулит*

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са съобщавани нечесто при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, (вж. точка 4.8). Avtozma трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

*Реакции на свръхчувствителност*

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, във връзка с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално летални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предишно лечение с Avtozma, дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на Avtozma трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо лечение и Avtozma трябва да се преустанови окончателно.

*Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с MTX, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансаминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

*Хепатотоксичност*

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано за преходно или интермитентно повишение на чернодробните трансаминази в лека до умерена степен (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително за билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на тоцилизумаб. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с Avtozma при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 х ULN. При пациенти с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръчаните промени, включително преустановяване на Avtozma, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, лечението с Avtozma трябва да се прекъсне.

*Хематологични отклонения*

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под 2 x 109/l. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с Avtozma при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под 100 x 103/ μl). При пациенти, които развиват ANC < 0,5 x 109/ l или брой на тромбоцитите < 50 x 103/μl, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните проучвания с тоцилизумаб.

При пациенти с РА и ГКА неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръчителните промени на дозата, основаващи се на АNC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. точка 4.2).

*Липидни показатели*

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При всички пациенти трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с Avtozma. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия.

*Неврологични нарушения*

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на Avtozma за централна демиелинизация засега не е известен.

*Злокачествени заболявания*

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

*Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Avtozma, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване възрастни пациeнти с РА, лекувани с тоцилизумаб и MTX, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено педиатрични пациенти или пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с Avtozma. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с Avtozma трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имуносупресивните средства.

*Сърдечно-съдов риск*

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечно-съдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

*Комбинация с TNF антагонисти*

Няма опит с употребата на Avtozma и ТNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на Avtozma с други биологични средства.

*ГКА*

Монотерапия с Avtozma не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви, тъй като ефикасността при тези условия не е установена. Глюкокортикоиди трябва да се прилагат според преценката на доставчик на медицински грижи и практическите ръководства.

*сЮИА*

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти със сЮИА. В клинични проучвания тоцилизумаб не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

Помощни вещества с известно действие

*Полисорбат*

Всяка 162 mg предварително напълнена спринцовка съдържа 0,2 mg полисорбат 80.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Пациентите с алергия към полисорбат не трябва да приемат този лекарствен продукт.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съпътстващо приложение на еднократна доза 10 mg/kg Avtozma с MTX 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на MTX.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на MTX, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните CYP450 ензими се потиска от цитокините, например от IL-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на CYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като Avtozma.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че IL-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, приемащи лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид дългия му елиминационен полуживот (t1/2), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Avtozma при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смърт при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Avtozma не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали тоцилизумаб се екскретира в кърмата при човека. Екскрецията на Avtozma в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Avtozma, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Avtozma за жената.

Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с Avtozma.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тоцилизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8, замайване).

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е получен от 4 510 пациенти, с експозиция на тоцилизумаб в клинични проучвания; повечето от тези пациенти участват в проучвания с РА при възрастни (n=4 009), а останалият опит идва от проучвания с ГКА (n=149), пЮИА (n=240) и сЮИА (n=112).Профилът на безопасност на тоцилизумаб при тези показания остава подобен и не се отличава.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

НЛР от клиничните проучвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални проучвания, са изброени в Таблица 1 и са представени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория за честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000) или много редки (<1/10 000). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Таблица 1 Списък на НЛР, възникнали при пациенти, лекувани с тоцилизумаб*

| **Системо-органен клас по MedDRA** | **Категории по честота с предпочитаните термини** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Много чести** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** |
| Инфекции и инфестации | Инфекции на горните дихателни пътища | Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер | Дивертикулит |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия |  |  |
| Нарушения на имунната система |  |  |  | Анафилаксия (с летален изход)1, 2, 3 |
| Нарушения на ендокринната система |  |  | Хипотиреоидизъм |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хиперхолестеро-лемия\* |  | Хипертриглицери-демия |  |
| Нарушения на нервната система |  | Главоболие, замайване |  |  |
| Нарушения на очите |  | Конюнктивит |  |  |
| Съдови нарушения |  | Хипертония |  |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |  | Кашлица, диспнея |  |  |
| Стомашно-чревни нарушения |  | Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит | Стоматит, стомашна язва |  |
| Хепатобилиарни нарушения |  |  |  | Лекарство- индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница  Много редки: чернодробна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Обрив, сърбеж, уртикария |  | Синдром на Stevens-Johnson3 |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  |  | Нефролитиаза |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Реакция на мястото на инжектиране | Периферен оток, реакции на свръхчувствителност |  |  |
| Изследвания |  | Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общ билирубин\* |  |  |

\* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

1 Вижте точка 4.3

2 Вижте точка 4.4

3 Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана при контролирани клинични проучвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на TCZ по време на клиничните проучвания.

Подкожно приложение

**РА**

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойносляпо, контролирано, многоцентрово клинично изпитване SC-I. SC-I е изпитване за не по-малка ефикасност, което сравнява ефикасността и безопасността на тоцилизумаб 162 mg, прилаган всяка седмица, спрямо 8 mg/kg интравенозно при 1 262 пациенти с РА. Всички пациенти са получавали фоново лечение с небиологични БМАРЛ. Безопасността и имуногенността, наблюдавани при тоцилизумаб, прилаган подкожно, са в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозно прилагания тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1). В рамената на подкожно приложение е наблюдавана по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране, в сравнение с подкожните инжекции на плацебо в рамената на интравенозно приложение.

*Реакции на мястото на инжектиране*

По време на 6-месечния контролиран период в SC-I, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е съответно 10,1% (64/631) и 2,4% (15/631) при подкожно прилаганите седмични инжекции с тоцилизумаб и подкожно прилаганото плацебо (група на интравенозно приложение). Тези реакции на мястото на инжектиране (включително еритема, пруритус, болка и хематом) са били леки до умерени по тежест. Повечето от тях са отзвучали без лечение и нито една не е наложила спиране на лекарството.

*Хематологични аномалии:*

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, намаляване на броя на неутрофилите под 1 × 109/l се наблюдава при 2,9% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Няма ясна връзка между намаляването на неутрофилите под 1 × 109/l и появата на сериозни инфекции.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, нито един от пациентите на подкожно прилагана седмична доза, не е имал намаляване на броя на тромбоцитите до ≤50 × 103 / μl.

*Повишаване на чернодробните трансаминази*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, повишаване на ALT или AST ≥3 x ULN се наблюдава съответно при 6,5% и 1,4% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

*Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, 19% от пациентите са имали постоянно повишаване на общия холестерол > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 9% са имали постоянно повишаване на LDL до ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) при подкожно прилаганата седмична доза.

**сЮИА (s.c.)**

Профилът на безопасност при подкожно приложение на тоцилизумаб е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите лекарствени реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).

*Инфекции*

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб s.c., е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб i.v.

*Реакции на мястото на инжектиране (ISR)*

В проучването със s.c. приложение (WA28118) общо 41,2 % (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към тоцилизумаб s.c. Най-честите ISR са еритем, сърбеж, болка и оток на мястото на инжектиране. Повечето съобщени ISR са събития от степен 1, а всички съобщени ISR не са сериозни и нито една не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

*Лабораторни отклонения*

В 52-седмичното открито проучване със s.c. приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под 1 × 109/l възниква при 23,5 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Понижение на броя на тромбоцитите до под 100 × 103/μl възниква при 2 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Повишение на ALT или AST до ≥3 x ГГН възниква съответно при 9,8 % и 4,0 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c.

*Липидни показатели*

В 52-седмичното открито проучване със s.c. приложение (WA28118) 23,4 % и 35,4 % от пациентите получават повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL- холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

**пЮИА (s.c.)**

Профилът на безопасност при тоцилизумаб за подкожно приложение е оценяван също при 52 педиатрични пациенти с пЮИА. Общата експозиция на пациентите на тоцилизумаб в цялата експонирана популация с пЮИА е 184,4 пациентогодини за i.v. приложение и 50,4 пациентогодини за s.c. приложение на тоцилизумаб. Като цяло, профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите с пЮИА, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб с изключение на ISR (вж. Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след s.c. инжекции с тоцилизумаб в сравнение с възрастните с РА.

*Инфекции*

В проучването със s.c. приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб s.c., е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб i.v.

*Реакции на мястото на инжектиране*

Общо 28,8 % (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб s.c. Тези ISR възникват при 44 % от пациентите ≥30 kg в сравнение с 14,8 % от пациентите под 30 kg. Най- честите ISR са еритем, оток, хематом, болка и сърбеж на мястото на инжектиране. Всички съобщени ISR са несериозни събития от степен 1 и нито една ISR не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

*Лабораторни отклонения*

По време на рутинното лабораторно проследяване в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, понижение на броя на неутрофилите до под 1 × 109/l възниква при 15,4 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Повишение на ALT или AST до ≥3 x ГГН възниква съответно при 9,6 % и 3,8 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c., не е получил понижение на броя на тромбоцитите до ≤50 × 103 /μl.

*Липидни показатели*

В проучването със s.c. приложение 14,3 % и 12,8 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

**ГКА**

Безопасността на тоцилизумаб за подкожно приложение е изследвана в едно проучване фаза III (WA28119) при 251 пациенти с ГКА. Общата продължителност в пациентогодини в цялата популация с експозиция на тоцилизумаб е 138,5 пациентогодини по време на 12-месечната двойносляпа, плацебо-контролирана фаза на проучването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение с тоцилизумаб, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вж. Таблица 1).

*Инфекции*

Честотата на инфекции/събития на сериозни инфекции е сходна между групата с приложение на тоцилизумаб веднъж седмично (200,2/9,7 събития на 100 пациентогодини) спрямо групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (156,0/4,2 събития на 100 пациентогодини) и плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (210,2/12,5 събития на 100 пациентогодини).

*Реакции на мястото на инжектиране*

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично общо 6% (6/100) от пациентите съобщават нежелана реакция, възникнала на мястото на подкожното инжектиране. Не се съобщава за реакция на мястото на инжектиране като сериозно нежелано събитие или събитие, което налага преустановяване на лечението.

*Хематологични отклонения:*

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под 1 × 109 /l при 4% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично. Това не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб един пациент (1%, 1/100) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е имал еднократно преходно понижение на броя на тромбоцитите до < 100 × 103 /μl, без свързани с това събития на кървене. Понижение на броя на тромбоцитите под 100 × 103 /μl не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило повишение на ALT ≥ 3 x ULN при 3% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично в сравнение с 2% в групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата и при нито един в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата. Повишение на AST > 3 ULN е настъпило при 1% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично, в сравнение с нито един пациент в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Липидни показатели*

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб, 34% от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), като 15% са имали постоянно повишаване на LDL до ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично.

Интравенозно приложение

**РА**

Безопасността на тоцилизумаб е проучвана в 5 двойно слепи контролирани клинични проучвания фаза III и техните периоди на удължаване.

*Цялата контролна* популация включва всички пациенти от двойно слепите фази на всяко основно проучване от рандомизиране до първа промяна на схемата на лечение или до достигане на две години. Контролният период в 4 от проучванията е 6 месеца, а в 1 проучване е до 2 години. В двойно слепите контролирани проучвания 774 пациенти получават тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с MTX, 1 870 пациенти получават тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX/други БМАРЛ, а 288 пациенти получават тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

*Цялата експонирана* популация включва всички пациенти, получили най-малко една доза тоцилизумаб или в двойно слепия контролен период, или в откритата фаза на удължаване в проучванията. От 4 009 пациенти в тази популация 3 577 са получили лечение в продължение на най-малко 6 месеца, 3 296 за най-малко една година, 2 806 са получили лечение в продължение на най-малко 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

Описание на избрани нежелани реакции

*Инфекции*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини, в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с дългосрочна експозиция, общата честота на инфекции с тоцилизумаб е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При изпитването с монотерапия, честотата на сериозните инфекции е 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на MTX.

В цялата експонирана популация общата честота на сериозни инфекции е 4,7 събития на 100 пациентогодини. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис, бактериален артрит. Съобщават се също и случаи на опортюнистични инфекции.

*Интерстициална белодробна болест*

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с летален изход.

*Перфорация на стомашно-чревния тракт*

По време на шестмесечните контролирани клинични проучвания, общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с дългосрочна експозиция, общата честота на перфорация на стомашно-чревания тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно- чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

*Реакции, свързани с инфузията*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9% от пациентите в групата на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1% от пациентите в групата на плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщени по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщени до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са попречили на лечението.

Честотата на анафилактични реакции (възникнали при общо 6 от 3 778 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока при дозата 4 mg/kg, отколкото при дозата 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 13 от 3 778 пациенти (0,3%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични проучвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозен тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

*Хематологични аномалии:*

*Неутрофили*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, намаление на броя на неутрофилите под 1 x 109/l е наблюдавано при 3,4% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили ANC < 1 х 109/ l, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под 0,5 x 109/l при 0,3% от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Тромбоцити*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, намаление на броя на тромбоцитите под 100 x 103/ μl е наблюдавано при 1,7% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1% на плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кървене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, преходно повишение на ALT/AST > 3 х ULN е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на MTX, и при 6,5% от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST >5 x ULN е наблюдавано при 0,7% от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4% от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. По време на двойнослепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2% при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на ALT/AST остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6- месечните контролирани клинични проучвания.

*Липидни показатели*

По време на шестмесечните контролирани проучвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24% от пациентите, получаващи тоцилизумаб по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол ≥ 6,2 mmol/ l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до ≥ 4,1 mmol/ l. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на липидните показатели остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Злокачествени заболявания*

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

*Кожни реакции*

Има редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

Имуногенност

Възможно е да се развият анти-тоцилизумаб антитела по време на лечение с тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

**4.9 Предозиране**

Съществуват ограничени данни за предозиране с тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с множествен миелом е получил единична доза 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена доза-ограничаваща неутропения.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Avtozma е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R- медиирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително T- и B-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като T-клетъчно активиране, индукция на секрецията на имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните проучвания с тоцилизумаб е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид A (SAA) и фибриногена. В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности. Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

В клиничното проучване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижение на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg интравенозно и 81 до 162 mg подкожно, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 2 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин.

При пациентите се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Подкожно приложение

**РА**

Клинична ефикасност

Ефикасността на подкожно прилаган тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА и рентгенографския отговор, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, контролирани, многоцентрови клинични проучвания. За изпитване I (SC-I), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 4 болезнени и 4 подути стави на изходно ниво. Всички пациенти са получавали фоново лечение с небиологични БМАРЛ. За изпитване II (SC-II), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво.

Преминаването от интравенозно приложение на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж всяка седмица, ще промени експозицията върху пациента. Това зависи от теглото на пациента (увеличава се при пациенти с по-ниско тегло и се намалява при пациенти с по-високо тегло), но клиничният изход е подобен на този при интравенозно приложение.

Клинично повлияване

Изпитване SC-I оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. В SC-I, 1 262 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или тоцилизумаб интравенозно 8 mg/kg през четири седмици в комбинация с небиологични БМАРЛ. Първичната крайна точка в изпитването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от изпитване SC-I са показани в Таблица 2.

*Таблица 2 ACR отговор при изпитване SC-I (% пациенти) на 24-та седмица*

|  | SC-Ia | |
| --- | --- | --- |
|  | TCZ SC 162 mg всяка седмица + БМАРЛ  N=558 | TCZ IV 8 mg/kg + БМАРЛ  N=537 |
| ACR20 Седмица 24 | 69,4% | 73,4% |
| Средна разлика (95% CI) | -4,0 (-9,2; 1,2) | |
| ACR50 Седмица 24 | 47,0% | 48,6% |
| Средна разлика (95% CI) | -1,8 (-7,5; 4,0) | |
| ACR70 Седмица 24 | 24,0% | 27,9% |
| Средна разлика (95% CI) | -3,8 (-9,0; 1,3) | |

TCZ = тоцилизумаб

a = Популация по протокол

Пациентите в изпитване SC-I са имали средни изходни стойности на скора за активност на заболяването (DAS28) от 6,6 и 6,7, съответно за рамената на подкожно и интравенозно приложение. На 24-та седмица е наблюдавано значително понижение на DAS28 от изходното ниво (средно подобрение) от 3,5 в двете рамена на лечение и подобен процент пациенти са постигнали клинична ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6) в рамената на подкожно (38,4%) и интравенозно (36,9%) приложение.

*Рентгенографски отговор*

Рентгенографският отговор при подкожно прилаган тоцилизумаб е оценен в двойносляпо, контролирано, многоцентрово изпитване при пациенти с активен РА (SC-II). Изпитване SC-II оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. Пациентите са били на възраст >18 години с активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво. В SC-II, 656 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или плацебо в комбинация с небиологични БМАРЛ.

В изпитване SC-II, инхибирането на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенологично и изразено като промяна от изходното ниво на модифицирания по van der Heijde среден общ скор по Sharp (mTSS). На 24-та седмица е показано инхибиране на структурното увреждане със значително по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получавали тоцилизумаб подкожно, в сравнение с плацебо (среден mTSS 0,62 спрямо 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при пациенти, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR20 от 60,9%, ACR50 от 39,8% и ACR70 от 19,7% за пациенти, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR20 от 31,5%, АCR50 от 12,3% и ACR70 от 5,0%. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като DAS28< 2,6 е наблюдаван при 32,0% при подкожно приложение и при 4,0% в рамото на плацебо.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

В изпитване SC-I, средното намаление в HAQ-DI от изходното ниво до 24-та седмица е 0,6 в рамената на подкожно и интравенозно приложение. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо подобрение в HAQ-DI на 24-та седмица (промяна от изходното ниво ≥ 0,3 единици) също е сравним при рамената на подкожно (65,2%) спрямо интравенозно (67,4%) приложение, със средна разлика в процентите -2,3% (95% CI -8,1, 3,4). За SF-36, средната промяна от изходното ниво на 24-та седмица в скора на психичния компонент е 6,22 за рамото на подкожно приложение и 6,54 за рамото на интравенозно приложение, и за скора на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до седмица 24 е било значително по-голямо за пациенти, лекувани с подкожно приложение на тоцилизумаб на всяка следваща седмица (0,4) срещу плацебо (0,3). Съотношението на пациенти, получаващи клинично значимо подобрение в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо изходното ≥ 0,3 единици) е било по-високо за подкожно приложение на тоцилизумаб всяка седмица (58%) спрямо плацебо (46,8%). SF-36 (средна промяна в скоровете на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на тоцилизумаб (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

**сЮИА (s.c.)**

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФK/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата s.c. доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФK/ФД и профили на безопасност със схемата с i.v. приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло ≥30 kg (n=26) получават 162 mg тоцилизумаб всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n=25) получават 162 mg тоцилизумаб през 10 дни (Q10D; n=8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n=17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са получавали тоцилизумаб дотогава, а 25 (49 %) са получавали тоцилизумаб i.v. и са преминали към тоцилизумаб s.c. на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб s.c. подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скора за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с TCZ, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от лечение с тоцилизумаб i.v. към тоцилизумаб s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥30 kg).

**пЮИА (s.c.)**

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФK/ФД и безопасността е проведено при педиатрични пациенти с пЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФK/ФД и профили на безопасност със схемата с i.v. приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло ≥30 kg (n=25) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n=27) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са получавали тоцилизумаб дотогава, а 15 (29 %) са получавали тоцилизумаб i.v. и са преминали към тоцилизумаб s.c. на изходно ниво.

Схемите на лечение с тоцилизумаб s.c. съответно със162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло ≥ 30 kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с тоцилизумаб i.v. при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб s.c. подобрява медианата на скора за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани с тоцилизумаб, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от лечение с тоцилизумаб i.v. към тоцилизумаб s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥30 kg).

**ГКА (s.c.)**

Клинична ефикасност

Проучване WA28119 е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III за доказване на превъзходство, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на тоцилизумаб при пациенти с ГКА.

Двеста петдесет и един (251) пациенти с нововъзникнал или рецидивиращ ГКА са включени и разпределени в едно от четирите рамена на лечение. Проучването се състои от 52-седмичен заслепен период (Част 1), последван от 104-седмично открито продължение (Част 2). Целта на Част 2 е да се опише дългосрочната безопасност и поддържането на ефикасност след 52 седмици терапия с тоцилизумаб, да се изследва честотата на рецидивиране и нуждата от терапия с тоцилизумаб след 52 седмици, и да се проучи потенциалния дългосрочен ефект на тоцилизумаб за намаляване на употребата на стероиди.

Сравнявани са две дози тоцилизумаб за подкожно приложение (162 mg всяка седмица и 162 mg през седмица) с две различни контролни групи на плацебо, рандомизирани в съотношение 2:1:1:1.

Всички пациенти получават фонова терапия с глюкокортикоиди (преднизон). Всяка една от групите на лечение с тоцилизумаб, и една от групите на плацебо следват предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 26 седмици, докато втората група на плацебо следва предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 52 седмици, което съответства в по-голяма степен на стандартната практика.

Продължителността на терапия с глюкокортикоиди по време на скрининг и преди започване на лечение с тоцилизумаб (или плацебо) е подобна във всичките 4 групи на лечение (вж. Таблица 3).

*Таблица 3 Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в проучване WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=50** | **Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=51** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=100** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=49** |
| **Продължителност (дни)** | | | | |
| Средно (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Медиана | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Мин - Макс | 6 - 63 | 12 – 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Постигната е първичната крайна точка за ефикасност, оценена чрез процента пациенти, достигнали продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 с тоцилизумаб плюс 26 седмици с преднизон с постепенно намаляване на дозата, в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Постигната е и основната вторична крайна точка за ефикасност, основаваща се също на процента пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, при сравняване на тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Статистически значимо превъзходство на ефекта от лечението е наблюдавано в полза на тоцилизумаб в сравнение с плацебо при достигане на продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 при тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата и с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата.

Процентът пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, е показан в Таблица 4.

*Вторични крайни точки*

Оценката на времето до първо активиране на ГКА показва значимо по-нисък риск от обостряне в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, както и в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение през седмица в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици (когато се сравняват при ниво на значимост от 0,01). Тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично показва също и клинично значимо намаление на риска от активиране в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици при пациенти, включени в изпитването с рецидивиращ ГКА, както и при пациентите с ново начало на заболяването (Таблица 4).

*Кумулативна глюкокортикоидна доза*

Кумулативната доза преднизон на седмица 52 е значимо по-ниска в двете групи с тоцилизумаб в сравнение с двете групи на плацебо (Таблица 4). В отделен анализ на пациентите, които получават спасителна терапия с преднизон за лечение на активиран ГКА по време на първите 52 седмици, кумулативната доза на преднизон варира значително. Медианата на дозите при пациентите на спасителна терапия в групите с тоцилизумаб веднъж седмично и през седмица е съответно 3 129,75 mg и 3 847 mg. И двете са значително по-ниски в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, съответно 4 023,5 mg и 5 389,5 mg.

*Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучване WA28119*

|  | **Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=50** | **Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=51** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=100** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Първична крайна точка** | | | | |
| Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)\*\*\*\* | | | | |
| Отговорили на седмица 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00; 66,00) | 39,06%\*  (12,46; 65,66) |
| **Основна вторична крайна точка** | | | | |
| Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52) | | | | |
| Отговорили на седмица 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41; 60,41) |
| **Други вторични крайни точки** | | | | |
| Време до първото активиране на ГКА1 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)  HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)  HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\*  (0,11; 0,46)  0,39\*\*  (0,18; 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09; 0,61)  0,36  (0,13; 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09; 0,70)  0,44  (0,14; 1,32) | 0,28\*\*  (0,12; 0,66)  0,48  (0,20; 1,16)  0,42  (0,14; 1,28)  0,67  (0,21; 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05; 0,76)  0,35  (0,09; 1,42) |
| *Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)*  *медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +262)*  *медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +522)* | 3 296,00  N/A | N/A  3 817,50 | 1 862,00\*  1 862,00\* | 1 862,00\*  1 862,00\* |
| **Експлораторни крайни точки** | | | | |
| Годишна честота на рецидивиране, седмица 52§  Средно (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (праг на значимост при първичните и основните вторични тестове за превъзходство)

\*\*\* Описателна p-стойност <0,005

\*\*\*\*Активиране: рецидив на признаците и симптомите на ГКА и/или ESR ≥30 mm/час – налага се повишение на дозата на предизон

Ремисия: липса на актиране и нормализиране на CRP

Продължителна ремисия: ремисия от седмица 12 до седмица 52 – Пациентите трябва да спазват определеното в протокола постепенно намаляване на дозата на преднизон

1 анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

2 p-стойностите са определени, като е използван анализ на Van Elteren за непараметрични данни

§ статистически анализи не са извършвани

N/A= Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

*Резултати, свързани с качеството на живот*

В проучване WA28119 резултатите от SF-36 са разделени на сборни скорове по физически и психически компоненти (съответно PCS и MCS). Средната промяна на PCS от изходното ниво до седмица 52 е по-висока (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 4,10; 2,76] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици; -0,28, плацебо плюс 52 седмици; -1,49], въпреки че само сравнението между групата с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (5,59, 99% CI: 8,6, 10,32) показва статистически значима разлика (p=0,0024). При MCS средната промяна от изходното ниво до седмица 52 за двете групи с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 7,28, 6,12] е по-високо от групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата [2,84] (въпреки че разликата не е статистически значима [p=0,0252 при приложение веднъж седмично, p=0,1468 при приложение през седмица]) и е подобна в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата [6,67].

Глобалната оценка на пациента за активността на заболяването е оценена по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) от 0-100 mm. Средната промяна на глобалната оценка на пациента по VAS от изходното ниво до седмица 52 е по-ниска (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно -19,0, -25,3] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици -3,4, плацебо плюс 52 седмици -7,2], въпреки че само тоцилизумаб с приложение през седмица плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата показва статистически значима разлика в сравнение с плацебо [плацебо плюс 26 седмици с постепенно намаляване на дозата p=0,0059 и плацебо плюс 52 седмици с постепенно намаляване на дозата p=0,0081].

Промяната на скоровете FACIT-Fatigue от изходното ниво до седмица 52 е изчислена за всички групи. Средната [SD] промяна на скоровете е, както следва: тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 5,61 [10,115], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 седмици 0,26 [10,702] и плацебо плюс 52 седмици -1,63 [6,753].

Промяната на скоровете EQ5D от изходното ниво до седмица 52 са тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 0,10 [0,198], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 седмици 0,07 [0,293] и плацебо плюс 52 седмици -0,02 [0,159].

По-високи скорове означават подобрение и на FACIT-Fatigue, и на EQ5D.

Интравенозно приложение

**РА**

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания. проучвания I-V са включвали пациенти ≥ 18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В изпитване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В проучвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с MTX спрямо плацебо и MTX. В изпитване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте проучвания е процентът на пациентите, достигнали ACR 20 отговор на седмица 24.

Изпитване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с MTX до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с MTX поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67%) от пациентите не са били лекувани преди това с MTX. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с MTX (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Изпитване II, което е двугодишно изпитване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52 всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното изпитване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + MTX, 86%, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали ACR20 отговор. На седмица 52 и седмица 104 съвместните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Изпитване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

Изпитване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Изпитване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизацията. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

Клинично повлияване

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-висок ACR 20, 50, 70 отговор на 6-ия месец, в сравнение с контролите (Таблица 5). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор MTX.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на отворените клинични проучвания I-V.

Във всички проучвания, при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR отговора, включващо: брой на болезнени и подути стави; обща оценка на пациентите и лекаря; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс MTX или други БМАРЛ.

Пациентите в проучвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скора за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3-2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34 %), в сравнение с 1–12% от контролните пациенти след 24 седмици. В изпитване II 65% от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48% след 52 седмица и 33% от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на проучвания II, III и IV, процентът на пациентите, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговор, е значимо по-висок (съответно 59% спрямо 50%, 37% спрямо 27%, 18% спрямо 11%) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p< 0,03). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6), е значимо по-висок (съответно 31% спрямо 16%) при пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p < 0,0001).

*Таблица 5 ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани проучвания (% пациенти)*

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

TCZ - Toцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращо антиревматично лекарство

\*\* - p< 0,01, TCZ спрямо PBO + MTX/БМАРЛ

\*\*\* - p< 0,0001, TCZспрямо ПБO + MTX/БМАРЛ

*Голямо клинично повлияване*

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 14% от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ACR70 отговор в продължение на 24 седмици или повече).

*Рентгенографски отговор*

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на модифицирания скор на Sharp и неговите компоненти, на скора за ерозия и скора за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 6).

В откритото продължение на изпитване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс MTX, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp- Genant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (p < 0,0001), в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо плюс MTX.

*Таблица 6 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II*

|  | **ПБО + MTX**  **(+ TCZ от седмица 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| --- | --- | --- |
| Общ скор по Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Скор за ерозия | 0,71 | 0,17\* |
| Скор за JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

ПБO - Плацебо

MTX - Метотрексат

TCZ - Toцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

\* - p≤0,0001, TCZ спрямо ПБO + MTX

\*\* - p<0,005, TCZ спрямо ПБO + MTX

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, при 85% от пациентите (n = 348) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67% при пациентите, лекувани с плацебо плюс MTX (n = 290) (p ≤ 0,001). Това се запазва след 2 години на лечение (83%; n = 353). Деветдесет и три процента (93%; n = 271) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрение на всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Кратък формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрение в скора на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване ІІ, подобрението на физическата функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52, средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (- 0,61).

*Нива на хемоглобина*

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрение на нивата на хемоглобина на седмица 24, в сравнение с БМАРЛ (p< 0,0001). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до седмица 24.

*Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия*

Изпитване VI (WA19924), 24-седмично двойносляпо изпитване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към MTX или при които продължителното лечение с MTX се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с MTX). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици.

Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 7).

*Таблица 7 Резултати за ефикасност при изпитване VI (WA19924)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **ADA + Плацебо (i.v.)**  **N = 162** | **TCZ + Плацебо**  **(s.c.)**  **N = 163** | **p-стойност(a)** |
| **Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица** | | | |
| DAS28 (коригирана средна стойност) | -1,8 | -3,3 |  |
| Разлика в коригираната средна стойност (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| **Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица (b)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0,0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0,0001 |
| ACR20 отговор, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 отговор, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 отговор, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

a p стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

b Използвано е приписване „без отговор” за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В групата на тоцилизумаб, видовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с известния профил на беозпасност на тоцилизумаб и нежеланите лекарстени реакции са съобщени с подобна честота в сравнение с Таблица 1. По-висока честота на инфекции и инфестации е съобщена в групата на тоцилизумаб (48% спрямо 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по- висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по CTC. Eдинадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 по CTC или по-висока. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на тоцилизумаб се характеризира с нелинейно елиминиране, което е комбинация от линеен клирънс и елиминиране по Michaelis-Menten. Нелинейната част на елиминирането на тоцилизумаб води до повишаване на експозицията, която е по-голяма от пропорционалната на дозата. Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Поради зависимостта на тоталния клирънс от серумните концентрации на тоцилизумаб, полуживотът на тоцилизумаб също зависи от концентрацията и варира според нивото на серумните концентрации. Популационните фармакокинетични анализи във всяка популация пациенти, изследвани досега, не показва връзка между привидния клирънс и наличието на антилекарствени антитела.

РА

Интравенозно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или със 162 mg тоцилизумаб, приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно ± SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = 38 000 ± 13 000 h•µg/ml, минимална концентрация (Cmin) = 15,9 ± 13,1 µg/ml и максимална концентрация (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и Cmax са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за Cmin (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на Cmax и след 8 и 20 седмици за AUC и Cmin съответно. AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg, прогнозираните средни стойности (± SD) в стационарно състояние на AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са 50 000 ± 16 800 μg•h/ml; 24,4 ± 17,5 μg/ml, и 226 ± 50,3 μg/ml съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с > 800 mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07 l.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 9,5 ml/час. Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

t1/2 на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици, ефективният t1/2 намалява при намаление на концентрациите в дозовия интервал от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и Cmin, по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. Cmax се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозираните AUC и Cmin са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани със 162 mg подкожно всяка седмица, 162 mg подкожно през седмица и 4 или 8 mg/kg интравенозно през 4 седмици за 24 седмици.

Фармакокинетичните параметри на тоцилизумаб не се променят с времето. За дозата 162 mg всяка седмица, прогнозираните средни стойности (±SD) в стационарно състояние на AUC1 седмица, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са съответно 7970 ± 3432 µg•h/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml, и 49,8 ± 21,0 µg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, Cmin и Cmax са съответно 6,32, 6,30 и 5,27. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC, Cmin и Cmax.

За дозата 162 mg през седмица, прогнозираните средни стойности (±SD) в стационарно състояние на AUC2 седмица, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са съответно 3430 ± 2660 µg•h/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml, и 13,2 ± 8,8 µg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, Cmin и Cmax са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и Cmin, и след 10 седмици за Cmax.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с РА, времето до достигане на максимална плазмена концентрация на тоцилизумаб tmax е около 2,8 дни. Бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение е 79%.

Елиминиране

При подкожно приложение ефективното t1/2 е до 13 дни за 162 mg всяка седмица и 5 дни за 162 mg през седмица при пациенти с РА в стационарно състояние.

сЮИА

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg), 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. всяка седмица (пациенти с тегло ≥30 kg), 162 mg s.c. през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Има ограничени данни относно експозицията след подкожно приложение на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА под 2-годишна възраст с телесно тегло под 10 kg. При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите със сЮИА трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg (вж. точка 4.2).

*Таблица 8 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след s.c. приложение при сЮИА*

| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg QW ≥ 30 kg** | **162 mg Q2W под 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 99,8 ± 46.2 | 134 ± 58,6 |
| Cmin (µg/ml) | 79,2 ± 35.6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cmean (µg/ml) | 91,3 ± 40.4 | 101 ± 43,2 |
| Кумулационна Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Кумулационна Cmin | 4,39 | 3,21 |
| Кумулационна Cmean or AUCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W.

Абсорбция

След s.c. приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за s.c. приложение при пациенти със сЮИА е 95 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти със сЮИА централният обем на разпределение е 1,87 l, периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,01 l

Елиминиране

Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 5,7 ml/час при педиатрични пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит. След подкожно приложение ефективното t1/2 на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 14 дни за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W по време на интервал на дозиране в стационарно състояние.

пЮИА

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg), 10 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg) или 162 mg s.c. на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

*Таблица 9 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след s.c. приложение при пЮИА*

| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg Q2W > 30 kg** | **162 mg Q3W под 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cmax (µg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cmin (µg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cavg (µg/ml) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Кумулационна Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Кумулационна Cmin | 3,58 | 2,08 |
| Кумулационна Cmean or AUCτ \* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 при дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към Седмица 16 при дозата 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg). След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg s.c. Q2W и Q3W.

Абсорбция

След s.c. приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за s.c. приложение при пациенти с пЮИА е 96 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти с пЮИА централният обем на разпределение е 1,97 l, периферният обем на разпределение е 2,03 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,0 l

Елиминиране

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с пЮИА показва въздействие на телесния размер върху линейния клирънс, така че трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 9).

След подкожно приложение ефективното t1/2 на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg s.c. Q3W) и до 7 дни при пациентите ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W) по време на интервал на дозиране в стационарно състояние. След интравенозно приложение тоцилизумаб се подлага на двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,25 ml/час. Зависимият от концентрацията нелинеен клирънс играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

ГКА

Подкожно приложение

ФК на тоцилизумаб при пациенти с ГКА е определена, като е използван популационен ФК модел с анализ на набор от данни, получени от 149 пациенти с ГКА, лекувани със 162 mg подкожно веднъж седмично или със 162 mg подкожно през седмица. Разработеният модел има същата структура, като популационния ФК модел, разработен по-рано, основаващ се на данни от пациенти с РА (вж. Таблица 10).

*Таблица 10 Прогнозни средни стойности ± SD на ФК показатели в стационарно състояние след подкожно приложение при ГКА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Подкожно** | |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg през седмица** | **162 mg веднъж седмично** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cmin (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cmean (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Cmax при кумулиране | 2,18 | 8,88 |
| Cmin при кумулиране | 5,61 | 9,59 |
| Cmean или AUCτ при кумулиране \* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

Профилът в стационарно състояние след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е почти платовиден, с много малки флуктуации между най-ниските и най-високите стойности, докато при приложение на тоцилизумаб през седмица има значителни флуктуации. Приблизително 90% от стационарното състояние (AUCτ) е достигнато към седмица 14 в групите с приложение през седмица и към седмица 17 в групите с приложение веднъж седмично.

Въз основа на настоящото охарактеризиране на ФК, най-ниската концентрация на тоцилизумаб в стационарно състояние е с 50% по-висока в тази популация в сравнение със средните концентрации, получени от голям набор от данни при популацията с РА. Причините за възникване на тези разлики са неизвестни. ФК разлики не се съпровождат от изразени разлики във ФД показатели, така че клиничното значение е неизвестно.

При пациенти с ГКА се наблюдава по-висока експозиция при лица с по-ниско телесно тегло. При схема на прилагане 162 mg седмично, Cavg в стационарно състояние е с 51% по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. При схема на прилагане 162 mg през седмица, Cavg в стационарно състояние е със 129% по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. Данните при пациенти с тегло над 100 kg са ограничени (n=7).

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с ГКА, t½ на абсорбция е около 4 дни. Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на Tmax е 3 дни след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично и 4,5 дни след приложение на тоцилизумаб през седмица.

Разпределение

При пациенти с ГКА, обемът на разпределение в централния компартимент е 4,09 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,37 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,46 l.

Елиминиране

Тоталният клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,7 ml/час при пациентите с ГКА.

При пациенти с ГКА ефективното t ½ на тоцилизумаб в стационарно състояние варира между 18,3 и 18,9 дни при схема на прилагане 162 mg веднъж седмично и между 4,2 и 7,9 дни при схема на прилагане 162 mg през седмица. При високи серумни концентрации, когато тоталният клирънс на тоцилизумаб е доминиран от линеен клирънс, от изчисления на популационните показатели, е получено ефективно t ½ приблизително 32 дни.

Специални популации

*Бъбречно увреждане:* Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ в проучванията при РА и ГКА са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс въз основа на формулата на Cockcroft-Gault) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Приблизително една трета от пациентите в проучването с ГКА имат умерена степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (изчислен креатининов клирънс от 30-59 ml/min). Не се забелязва повлияване върху експозицията на тоцилизумаб при тези пациенти.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

*Чернодробно увреждане*: Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

*Възраст, пол и етническа принадлежност:* Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА и ГКА показват, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФK анализ при пациенти със сЮИА и пЮИА потвърждават, че телесният размер е единствената ковариата, която оказва осезаем ефект върху фармакокинетиката на тоцилизумаб, включително елиминиране и абсорбция, поради тази причина трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблици 8 и 9).

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават карциногенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на IL-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично проучване за токсичност при дългоопашати макаци или при мишки с дефицит на IL-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при проучване за хронична токсичност при дългоопашати макаци и не се засяга репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит. Тоцилизумаб, приложен при дългоопашати макаци в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 х човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионална-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че IL-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

Неклиничният профил на безопасност на тоцилизумаб при дългоопашати макаци не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

L-треонин

L-метионин

Полисорбат 80

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

При липсата на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3 Срок на годност**

42 месеца.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2ºС - 8ºС). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип І), с вмъкната игла. Спринцовката е затворена с твърд предпазител на иглата (полиизопренова гума и полипропилен) и стерилна глава на буталото от еластомер с покритие от флуоротек (със силикон).

Avtozma предварително напълнена спринцовка за употреба от пациенти се предлага в опаковки, съдържащи:

* 1 предварително напълнена спринцовка
* 2 предварително напълнени спринцовки
* 4 предварително напълнени спринцовки
* 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки (групови опаковки)

**Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.**

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Avtozma се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, поставена в устройство за обезопасяване на иглата. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (18°C до 28°C), като се изчака 30 минути, преди да се инжектира Avtozma. Спринцовката не трябва да се разклаща.

След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва до 5 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до жълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Подробни указания за приложението на Avtozma в предварително напълнена спринцовка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/007

EU/1/24/1896/008

EU/1/24/1896/009

EU/1/24/1896/013

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

BT_1000x858pxТози лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб (tocilizumab) в 0,9 ml.

Тоцилизумаб е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло срещу човешки имуноглобулин подклас G1 (IgG1), насочено спрямо разтворими и мембранно свързани интерлевкин-6 рецептори.

Помощни вещества с известно действие:

*Полисорбат*

Всяка предварително напълнена спринцовка 162 mg съдържа 0,2 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка. Бистър до леко опалесцентен, безцветен до жълт разтвор с рН 5,7 – 6,3 и осмолалитет 280 – 340 mmol/kg.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Ревматоиден артрит (РА)

Avtozma, в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за:

* + - лечение на тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА) при възрастни пациенти, които преди това не са лекувани с МТХ.
    - лечение на умерен до тежък активен РА при възрастни пациенти, които са се повлияли недостатъчно или са имали непоносимост към предходно лечение с едно или повече болест-модифициращи антиревматични лекарства (БМАРЛ) или към антагонисти на тумор-некротизиращия фактор (ТNF).

При тези пациенти Avtozma може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Доказано е, че Avtozma намалява скоростта на прогресия на увреждане на ставите, измерена чрез рентгенография, и подобрява телесната функция, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)  
Avtozma е показан за лечение на активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА) при пациенти на възраст 12 и повече години, които са се повлияли недостатъчно от предшестваща терапия с НСПВС и системни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Avtozma може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX е неподходящо) или в комбинация с MTX.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Avtozma в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на ювенилен идиопатичен полиартрит (пЮИА; с положителен или отрицателен ревматоиден фактор и продължителен олигоартрит) при пациенти на възраст 12 години и по-големи, които не са се повлияли достатъчно от предшестващо лечение с MTX (вж. точка 4.2).

Avtozma може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато продължително лечение с MTX не е подходящо.

Гигантоклетъчен артериит (ГКА)

Avtozma е показан за лечение на гигантоклетъчен артериит (ГКА) при възрастни пациенти.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Тоцилизумаб за s.c. приложение се прилага с предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Лечението трябва да се започне от доставчик на медицински грижи с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА. Предварително напълнената писалка не трябва да се използва при пациенти < 12 години, поради потенциален риск от интрамускулно инжектиране предвид по-тънкия слой подкожна тъкан.

Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран доставчик на медицински грижи. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира Avtozma само ако лекарят определи, че това е подходящо, пациентът или родителят/настойникът приема да се подлага на необходимите медицински контролни прегледи и е обучен на правилната техника на инжектиране.

Пациенти, които преминават от терапия с тоцилизумаб i.v. към s.c. приложение, трябва да приложат първата s.c. доза по времето на следващата планирана i.v. доза, под наблюдението на квалифициран доставчик на медицински грижи.

На всички пациенти, които се лекуват с Avtozma, трябва да се дава Сигналната карта за пациента.

Трябва да се прецени дали пациентът или родителят/настойникът са подходящи да извършат подкожното приложение при домашни условия. Пациентите или родителят/настойникът трябва да се инструктират да информират медицинския специалист преди приложение на следващата доза, ако се появят симптоми на алергична реакция. Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми на сериозни алергични реакции (вж. точка 4.4).

Дозировка

РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от Avtozma интравенозна форма на Avtozma форма за подкожно приложение с фиксирана доза. Трябва да се спазва интервал на приложение веднъж седмично.

Пациентите, прехвърлени от интравенозна на лекарствена форма за подкожно приложение, трябва да получат първата си доза подкожно вместо следващата планирана интравенозна доза под наблюдението на квалифициран медицински персонал.

ГКА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично в комбинация с курс глюкокортикоиди с постепенно понижаване на дозата. Avtozma може да се използва самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите. Монотерапия с Avtozma не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вж. точка 4.4).

Поради хроничното естество на ГКА, лечение с продължителност повече от 52 седмици трябва да се ръководи от активността на заболяването, преценката на лекаря и избора на пациента.

РА и ГКА

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вж. точка 4.4).

* Отклонения в чернодробните ензими

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност | Действие |
| > 1 до 3 пъти горната граница на нормата (ULN) | Промяна на дозата на съпътстващо прилаганите БМАРЛ (РА) или имуномодулиращи средства (ГКА), ако е подходящо.  При персистиращо увеличение в тази граница, да се намали честотата на приложение на Avtozma на инжектиране през седмица или да се прекъсне Avtozma, докато се нормализира аланин аминотрансферазата (ALT) или аспартат аминотрансферазата (AST).  Лечението да се поднови с инжектиране всяка седмица или през седмица според клиничните нужди. |
| > 3 до 5 пъти ULN | Да се прекъсне приложението на Avtozma до < 3 пъти ULN и да се спазват препоръките по-горе за > 1 до 3 пъти ULN.  При персистиращо увеличение > 3 пъти ULN (потвърдено от повторно тестване, вж. точка 4.4), да се преустанови Avtozma. |
| > 5 пъти ULN | Да се преустанови Avtozma. |

* Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при абсолютен брой на неутрофилите (ANC) под 2 x 109/l.

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност (клетки x 109/l) | Действие |
| ANC > 1 | Дозата се поддържа. |
| ANC от 0,5 до 1 | Да се преустанови приложението на Avtozma.  Когато ANC се увеличи > 1 x 109/ l, да се поднови приложението на Avtozma през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди. |
| ANC < 0,5 | Да се преустанови Avtozma. |

* Нисък брой тромбоцити

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност (клетки x 103/μl) | Действие |
| 50 до 100 | Да се преустанови приложението на Avtozma.  Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 103/μl, да се поднови приложението на Avtozma през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди. |
| < 50 | Да се преустанови Avtozma. |

РА и ГКА

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациентът пропусне подкожна инжекция през седмица на Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да бъде инструктиран да приложи пропуснатата доза веднага, а следващата доза на следващия планиран ден.

Специални популации

*Старческа възраст:*

Не се изисква коригиране на дозата при възрастни пациенти > 65-годишна възраст.

*Бъбречно увреждане:*

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Avtozma не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

*Чернодробно увреждане:*

Avtozma не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Поради това не може да се направят препоръки за дозировката.

*Педиатрични пациенти*

Безопасността и ефикасността на Avtozma лекарствена форма за подкожно приложение при деца от раждането до под 1 година не са установени. Липсват данни.

Промяна на дозата трябва да се основава само на съответната промяна в теглото на пациента с времето. Avtozma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с MTX.

*Пациенти със сЮИА:*

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст 12 и повече години е 162 mg подкожно веднъж седмично при пациенти с тегло по-голямо или равно на 30 kg, или 162 mg подкожно веднъж на всеки 2 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на педиатрични пациенти < 12-годишна възраст.

При получаване на Avtozma подкожно пациентите трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg.

*Пациенти с пЮИА:*

Препоръчителната дозировка при пациенти над 12-годишна възраст е 162 mg подкожно веднъж на 2 седмици при пациенти с тегло по-голямо от или равно на 30 kg, или 162 mg подкожно веднъж на 3 седмици при пациенти с тегло под 30 kg.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на педиатрични пациенти < 12-годишна възраст.

Корекции на дозата поради лабораторни отклонения (сЮИА и пЮИА)

Ако е подходящо, дозата на съпътстващо прилагания MTX и/или на други лекарства трябва да се измени или приложението да се спре, а лечението с тоцилизумаб да се прекъсне, докато не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като съществуват много съпътстващи заболявания, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА или пЮИА, решението за прекъсване на лечението с тоцилизумаб поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

* Отклонения в чернодробните ензими

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност | Действие |
| > 1 до 3 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  При персистиращо увеличение в тази граница приложението на Avtozma се прекъсва до нормализиране на ALT/AST. |
| > 3 x ULN дo 5 x ULN | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  Прекъсва се приложението на Avtozma до < 3 x ULN и се следват горните препоръки при >1 до 3 x ULN. |
| > 5 x ULN | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* + Нисък абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност (клетки x 109/ l) | Действие |
| ANC > 1 | Продължава се приложението. |
| ANC 0,5 до 1 | Прекъсва се приложението на Avtozma.  Когато ANC се повиши до > 1 x 109/l, приложението на Avtozma се подновява. |
| ANC < 0,5 | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

* + Нисък брой на тромбоцитите

|  |  |
| --- | --- |
| Лабораторна стойност (клетки x 103/µl) | Действие |
| 50 до 100 | Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо.  Прекъсва се приложението на Avtozma.  Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 103/µl, приложението на Avtozma се подновява. |
| < 50 | Прекратява се приложението на Avtozma.  Решението за прекратяване на приложението на Avtozma при сЮИА или пЮИА поради лабораторни отклонения трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент. |

Намаляването на честотата на приложение на тоцилизумаб поради лабораторни отклонения не е проучвано при пациенти със сЮИА или пЮИА.

Безопасността и ефикасността на Avtozma за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

Наличните данни при i.v. формата показват, че клинично подобрение се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрение в рамките на този период от време.

Пропусната доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза на следващия планиран ден. Ако пациент пропусне подкожната инжекция с Avtozma, която се прилага веднъж на всеки 2 седмици, в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да се инструктират да приемат пропуснатата доза незабавно, а следващата доза на следващия планиран ден.

Ако пациент с пЮИА пропусне подкожна инжекция с Avtozma в рамките на 7 дни от планираната доза, той/тя трябва да приеме пропуснатата доза веднага щом си спомни и да приеме следващата доза в редовно планираното време. Ако пациент пропусне приложението на подкожна инжекция на Avtozma с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си инжектира Avtozma, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Avtozma e за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират Avtozma, ако лекарят прецени, че е подходящо. Общото съдържание (0,9 ml) на предварително напълнената писалка трябва да се приложи като подкожна инжекция. Препоръчителните места за инжектиране (корема, бедрото и горната част на ръката) трябва да се сменят и инжекциите не трябва никога да се поставят в бенки, белези или области, където кожата е болезнена, насинена, зачервена, уплътнена или с нарушена цялост.

Предварително напълнената писалка не трябва да се разклаща.

Подробни указания за приложението на Avtozma в предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента, вижте точка 6.6.

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активни тежки инфекции (вж. точка 4.4).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Формата на Avtozma за подкожно приложение не е предназначена за интравенозно приложение.

*Проследимост*

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

*Инфекции*

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително тоцилизумаб (вж. точка 4.8, Нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с Avtozma при пациенти с активни инфекции (вж. точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на Avtozma при пациенти с анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции, или със съпътстващи заболявания (напр. дивертикулит, диабет и интерстициална белодробна болест), които може да предразположат пациентите към развитие на инфекции.

Препоръчва се повишено внимание за навременно откриване на сериозна инфекция при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, като Avtozma, тъй като признаците и симптомите на остро възпаление може да се намалят поради потискане на реакцията в острата фаза. Когато пациентът се оценява за наличие на потенциална инфекция, трябва да се имат предвид ефектите на Avtozma върху С-реактивния протеин (CRP), неутрофилите и признаците и симптомите на инфекция. Пациентите и родителите/настойците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да са инструктирани да се свържат незабавно с медицинския специалист, когато се появят симптоми, подозрителни за инфекция, за да се осигури бърза оценка и подходящо лечение.

*Туберкулоза*

Както се препоръчва при други видове биологична терапия, всички пациенти трябва да бъдат преглеждани за латентна туберкулозна (TБ) инфекция, преди да се започне лечение с Avtozma. Пациентите с латентна TБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикобактериална терапия преди започване на Avtozma. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от TB интерферон-гама базирания кръвен тест, особено при тежко болни или имунокомпроментирани пациенти.

Пациентите и родителите/настойниците на пациенти със сЮИА или пЮИА трябва да се инструктират да търсят консултация с лекар, ако по време на или след терапия с Avtozma се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

*Вирусно реактивиране*

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит B) при биологично лечение на РА. Пациентите, които са били положителни за хепатит при скринирането, са изключвани от клиничните проучвания с тоцилизумаб.

*Усложнения на дивертикулит*

Събития на дивертикулни перфорации като усложнения на дивертикулит са съобщавани нечесто при пациенти, лекувани с Avtozma, (вж. точка 4.8). Avtozma трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за улцерация на червата или дивертикулит. При пациентите със симптоми, потенциално показателни за усложнен дивертикулит, като коремна болка, кръвоизлив и/или необяснима промяна на обичайната функция на червата с фебрилитет, трябва незабавно да се направи оценка за ранно установяване на дивертикулит, който може да бъде свързан с перфорация на стомашно-чревния тракт.

*Реакции на свръхчувствителност*

Съобщава се за сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, във връзка с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално летални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предишно лечение с Avtozma, дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, приложението на Avtozma трябва да се спре незабавно, да се започне подходящо лечение и Avtozma трябва да се преустанови окончателно.

*Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане*

Лечението с Avtozma, особено когато се прилага едновременно с MTX, може да бъде свързано с повишение на чернодробните трансаминази, поради което е необходимо внимателно да се обмисли лечението на пациенти с активно чернодробно заболяване или чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

*Хепатотоксичност*

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано за преходно или интермитентно повишение на чернодробните трансаминази в лека до умерена степен (вж. точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) в комбинация с тоцилизумаб. Когато е клинично показано, трябва да се имат предвид други чернодробни функционални тестове, включително за билирубин.

Сериозни лекарство-индуцирани чернодробни увреждания, включително остра чернодробна недостатъчност, хепатит и жълтеница, се наблюдават с тоцилизумаб (вж. точка 4.8). Сериозно чернодробно увреждане настъпва в периода 2 седмици до повече от 5 години след започване на тоцилизумаб. Съобщават се случаи на чернодробна недостатъчност, налагаща чернодробна трансплантация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако получат признаци и симптоми на чернодробно увреждане.

Трябва да се подхожда внимателно, когато се обмисля започване на лечение с Avtozma при пациенти с повишени ALT или AST > 1,5 х ULN. При пациенти с изходни ALT или AST > 5 x ULN не се препоръчва лечение.

При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, нивата на ALT/AST трябва да се проследяват през 4 до 8 седмици през първите 6 месеца от лечението и през 12 седмици след това. За препоръчаните промени, включително преустановяване на Avtozma, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST > 3–5 x ULN, лечението с Avtozma трябва да се прекъсне.

*Хематологични отклонения*

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Може да съществува повишен риск от неутропения при пациенти, които преди това са били лекувани с антагонист на TNF.

При пациенти, нелекувани преди това с тоцилизумаб, не се препоръчва започване на лечение при ANC под 2 x 109/l. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под 100 x 103/μl). При пациенти, които развиват ANC < 0,5 x 109/µl или брой на тромбоцитите < 50 x 103/μl, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намалението на неутрофилите и възникването на сериозни инфекции по време на клиничните проучвания с тоцилизумаб.

При пациенти с РА и ГКА неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват 4 до 8 седмици след началото на лечението и след това според стандартната клинична практика. За препоръчаните промени на дозата, основаващи се на АNC и броя на тромбоцитите, вижте точка 4.2.

При пациенти със сЮИА и пЮИА, неутрофилите и тромбоцитите трябва да се проследяват по време на второто приложение и след това в съответствие с добрата клинична практика (вж. точка 4.2).

*Липидни показатели*

При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, е наблюдавано повишение на липидните показатели, включително общ холестерол, липопротеини с ниска плътност (LDL), липопротеини с висока плътност (HDL) и триглицериди (вж. точка 4.8). При повечето пациенти не се отбелязва повишение на атерогенните показатели, като повишението на общия холестерол се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

При пациенти с РА и ГКА трябва да се направи оценка на липидните показатели 4 до 8 седмици след началото на лечението с тоцилизумаб. Пациентите трябва да се лекуват според местните клинични ръководства за лечение на хиперлипидемия.

*Неврологични нарушения*

Лекарите трябва да бъдат особено внимателни за наличие на симптоми, потенциално показателни за нова проява на демиелинизиращи нарушения на ЦНС. Потенциалът на тоцилизумаб за централна демиелинизация засега не е известен.

*Злокачествени заболявания*

Рискът от злокачествени заболявания се увеличава при пациенти с РА. Имуномодулиращите лекарствени продукти може да увеличат риска от злокачествени заболявания.

*Ваксинации*

Живи и атенюирани ваксини не трябва да се прилагат едновременно с тоцилизумаб, тъй като не е установена клиничната безопасност. В рандомизирано отворено проучване възрастни пациeнти с РА, лекувани с тоцилизумаб и MTX, са развили ефективен отговор към 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина и тетаничен анатоксин, което е сравнимо с отговора при пациенти на лечение само с МТХ. Препоръчва се при всички пациенти, особено пациенти в старческа възраст, да бъдат направени всички имунизации в съответствие със съвременните ръководства за имунизации, преди започване на лечение с тоцилизумаб. Интервалът между ваксинациите с живи ваксини и започването на терапията с тоцилизумаб трябва да бъде в съответствие с настоящите указания за имунизация по отношение на имуносупресивните средства.

*Сърдечно-съдов риск*

При пациентите с РА съществува повишен риск от сърдечно-съдови нарушения и рисковите фактори (напр. хипертония, хиперлипидемия) трябва да се контролират като част от обичайните стандартни грижи.

*Комбинация с TNF антагонисти*

Няма опит с употребата на Avtozma и ТNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на Avtozma с други биологични средства.

*ГКА*

Монотерапия с Avtozma не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви, тъй като ефикасността при тези условия не е установена. Глюкокортикоиди трябва да се прилагат според преценката на доставчик на медицински грижи и практическите ръководства.

*сЮИА*

Синдромът на активиране на макрофагите (MAS) е сериозно животозастрашаващо нарушение, което може да се развие при пациенти със сЮИА. В клинични проучвания тоцилизумаб не е проучван при пациенти по време на епизод на активен MAS.

Помощни вещества с известно действие

*Полисорбат*

Всяка 162 mg предварително напълнена писалка съдържа 0,2 mg полисорбат.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Пациенти с алергия към полисорбат не трябва да приемат този лекарствен продукт.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Съпътстващо приложение на еднократна доза от 10 mg/kg Avtozma с MTX 10-25 mg веднъж седмично не е имало клинично значим ефект върху експозицията на MTX.

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на MTX, нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) или кортикостероидите върху клирънса на тоцилизумаб при пациенти с РА. При пациенти с ГКА не е наблюдаван ефект на кумулативната кортикостероидна доза върху експозицията на тоцилизумаб.

Експресията на чернодробните CYP450 ензими се потиска от цитокините, например от IL-6, които стимулират хроничното възпаление. По този начин експресията на CYP450 може да се промени, когато се започне терапия с мощен инхибитор на цитокините като Avtozma.

Проучвания *in vitro* с култивирани човешки хепатоцити показват, че IL-6 предизвиква намаление на експресията на ензимите CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Тоцилизумаб нормализира експресията на тези ензими.

В проучване при пациенти с РА, една седмица след приложение на еднократна доза тоцилизумаб, нивата на симвастатин (CYP3A4) са намалени с 57% до нива подобни или малко по-високи от тези, наблюдавани при здрави индивиди.

При започване или спиране на лечение с тоцилизумаб пациентите, приемащи лекарствени продукти, при които дозата се коригира индивидуално и които се метаболизират чрез CYP450 3A4, 1A2, или 2C9 (напр. метилпреднизолон, дексаметазон (с възможност за поява на синдром на отнемане при прием на перорален глюкокортикоид), аторвастатин, блокери на калциевите канали, теофилин, варфарин, фенпрокумон, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепини), трябва да се наблюдават, тъй като дозите може да се нуждаят от повишаване за поддържане на терапевтичния ефект. Като се има предвид дългия му елиминационен полуживот (t1/2), ефектът на тоцилизумаб върху активността на ензима CYP450 може да персистира няколко седмици след спиране на лечението.

**4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Avtozma при бременни жени. Едно проучване при животни е показало повишен риск от спонтанен аборт/ембриофетална смърт при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Avtozma не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали Avtozma се екскретира в кърмата при човека. Екскрецията на Avtozma в млякото не е изследвана при животни. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с Avtozma, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с Avtozma за жената.

Фертилитет

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета по време на лечение с Avtozma.

**4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тоцилизумаб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8, замайване).

**4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност е получен от 4 510 пациенти, с експозиция на тоцилизумаб в клинични проучвания; повечето от тези пациенти участват в проучвания с РА (n=4 009), а останалият опит идва от проучвания с ГКА (n=149), пЮИА (n=240) и сЮИА (n=112). Профилът на безопасност на тоцилизумаб при тези показания остава подобен и не се отличава.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са инфекции на горните дихателни пътища, назофарингит, главоболие, хипертония и повишена аланин аминотрансфераза (ALT).

Най-сериозните НЛР са сериозни инфекции, усложнения на дивертикулит и реакции на свръхчувствителност.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

НЛР от клиничните проучвания и/или постмаркетинговия опит с тоцилизумаб, основаващи се на случаи от спонтанни съобщения, случаи от литературата и от програми за неинтервенционални проучвания, са изброени в Таблица 1 и са представени по системо-органен клас по MedDRA. Съответната категория за честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000) или много редки (<1/10 000). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

*Таблица 1 Списък на НЛР, възникнали при пациенти, лекувани с тоцилизумаб*

| **Системо-органен клас по MedDRA** | **Категории по честота с предпочитаните термини** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Много чести** | **Чести** | **Нечести** | **Редки** |
| Инфекции и инфестации | Инфекции на горните дихателни пътища | Целулит, пневмония, херпес симплекс на устата, херпес зостер | Дивертикулит |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |  | Левкопения, неутропения, хипофибриногенемия |  |  |
| Нарушения на имунната система |  |  |  | Анафилаксия (с летален изход)1, 2, 3 |
| Нарушения на ендокринната система |  |  | Хипотиреоидизъм |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Хиперхолестеро-лемия\* |  | Хипертриглицери-демия |  |
| Нарушения на нервната система |  | Главоболие, замайване |  |  |
| Нарушения на очите |  | Конюнктивит |  |  |
| Съдови нарушения |  | Хипертония |  |  |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения |  | Кашлица, диспнея |  |  |
| Стомашно-чревни нарушения |  | Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит | Стоматит, стомашна язва |  |
| Хепатобилиарни нарушения |  |  |  | Лекарство- индуцирано чернодробно увреждане, хепатит, жълтеница  Много редки: чернодробна недостатъчност |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан |  | Обрив, сърбеж, уртикария |  | Синдром на Stevens-Johnson3 |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища |  |  | Нефролитиаза |  |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Реакция на мястото на инжектиране | Периферен оток, реакции на свръхчувствителност |  |  |
| Изследвания |  | Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общ билирубин\* |  |  |

\* Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вж. текста по-долу).

1 Вижте точка 4.3

2 Вижте точка 4.4

3 Тази нежелана реакция е установена чрез постмаркетингово проучване, но не е наблюдавана при контролирани клинични проучвания. Категорията честота е изчислена като горна граница на 95%-ния доверителен интервал, пресметнат въз основа на общия брой пациенти, експонирани на TCZ по време на клиничните проучвания.

Подкожно приложение

**РА**

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойносляпо, контролирано, многоцентрово клинично изпитване SC-I. SC-I е изпитване за не по-малка ефикасност, което сравнява ефикасността и безопасността на тоцилизумаб 162 mg, прилаган всяка седмица, спрямо 8 mg/kg интравенозно при 1 262 пациенти с РА. Всички пациенти са получавали фоново лечение с небиологични БМАРЛ. Безопасността и имуногенността, наблюдавани при тоцилизумаб, прилаган подкожно, са в съответствие с известния профил на безопасност на интравенозно прилагания тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1). В рамената на подкожно приложение е наблюдавана по-висока честота на реакциите на мястото на инжектиране, в сравнение с подкожните инжекции на плацебо в рамената на интравенозно приложение.

*Реакции на мястото на инжектиране*

По време на 6-месечния контролиран период в SC-I, честотата на реакциите на мястото на инжектиране е съответно 10,1% (64/631) и 2,4% (15/631) при подкожно прилаганите седмични инжекции с тоцилизумаб и подкожно прилаганото плацебо (група на интравенозно приложение). Тези реакции на мястото на инжектиране (включително еритема, пруритус, болка и хематом) са били леки до умерени по тежест. Повечето от тях са отзвучали без лечение и нито една не е наложила спиране на лекарството.

*Хематологични аномалии:*

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, намаляване на броя на неутрофилите под 1 × 109/l се наблюдава при 2,9% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Няма ясна връзка между намаляването на неутрофилите под 1 × 109/l и появата на сериозни инфекции.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, нито един от пациентите на подкожно прилагана седмична доза, не е имал намаляване на броя на тромбоцитите до ≤50 × 103 / μl.

*Повишаване на чернодробните трансаминази*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, повишаване на ALT или AST ≥3 x ULN се наблюдава съответно при 6,5% и 1,4% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

*Липидни показатели*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб SC-I, 19% от пациентите са имали постоянно повишаване на общия холестерол > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), 9% са имали постоянно повишаване на LDL до ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) при подкожно прилаганата седмична доза.

Подкожно приложение

**сЮИА**

Профилът на безопасност при подкожно приложение на тоцилизумаб е оценяван при 51 педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) със сЮИА. Като цяло, видът на нежеланите лекарствени реакции при пациенти със сЮИА е подобен на реакциите, наблюдавани при пациентите с РА (вж. точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).

*Инфекции*

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб s.c., е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб i.v.

*Реакции на мястото на инжектиране (ISR)*

В проучването със s.c. приложение (WA28118) общо 41,2 % (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към тоцилизумаб s.c. Най-честите ISR са еритем, сърбеж, болка и оток на мястото на инжектиране. Повечето съобщени ISR са събития от степен 1, а всички съобщени ISR не са сериозни и нито една не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

*Лабораторни отклонения*

В 52-седмичното открито проучване със s.c. приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под 1 × 109/l възниква при 23,5 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Понижение на броя на тромбоцитите до под 100 × 103/μl възниква при 2 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Повишение на ALT или AST до ≥3 x ГГН възниква съответно при 9,8 % и 4,0 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c.

*Липидни показатели*

В 52-седмичното открито проучване със s.c. приложение (WA28118) 23,4 % и 35,4 % от пациентите получават повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL- холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

Подкожно приложение

**пЮИА**

Профилът на безопасност при тоцилизумаб за подкожно приложение е оценяван също при 52 педиатрични пациенти с пЮИА. Общата експозиция на пациентите на тоцилизумаб в цялата експонирана популация с пЮИА е 184,4 пациентогодини за i.v. приложение и 50,4 пациентогодини за s.c. приложение на тоцилизумаб. Като цяло, профилът на безопасност, наблюдаван при пациентите с пЮИА, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб с изключение на ISR (вж. Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след s.c. инжекции с тоцилизумаб в сравнение с възрастните с РА.

*Инфекции*

В проучването със s.c. приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб s.c., е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб i.v.

*Реакции на мястото на инжектиране*

Общо 28,8 % (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб s.c. Тези ISR възникват при 44 % от пациентите ≥30 kg в сравнение с 14,8 % от пациентите под 30 kg. Най- честите ISR са еритем, оток, хематом, болка и сърбеж на мястото на инжектиране. Всички съобщени ISR са несериозни събития от степен 1 и нито една ISR не е наложила оттегляне на пациента от лечението или прекъсване на приложението.

*Лабораторни отклонения*

По време на рутинното лабораторно проследяване в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, понижение на броя на неутрофилите до под 1 × 109/l възниква при 15,4 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Повишение на ALT или AST до ≥3 x ГГН възниква съответно при 9,6 % и 3,8 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб s.c., не е получил понижение на броя на тромбоцитите до ≤50 × 103 /μl.

*Липидни показатели*

В проучването със s.c. приложение 14,3 % и 12,8 % от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до ≥ 130 mg/dl и на общия холестерол до ≥ 200 mg/dl по всяко време в хода на лечението в проучването.

Подкожно приложение

**ГКА**

Безопасността на тоцилизумаб за подкожно приложение е изследвана в едно проучване фаза III (WA28119) при 251 пациенти с ГКА. Общата продължителност в пациентогодини в цялата популация с експозиция на тоцилизумаб е 138,5 пациентогодини по време на 12-месечната двойносляпа, плацебо-контролирана фаза на проучването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение с тоцилизумаб, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вж. Таблица 1).

*Инфекции*

Честотата на инфекции/събития на сериозни инфекции е сходна между групата с приложение на тоцилизумаб веднъж седмично (200,2/9,7 събития на 100 пациентогодини) спрямо групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (156,0/4,2 събития на 100 пациентогодини) и плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (210,2/12,5 събития на 100 пациентогодини).

*Реакции на мястото на инжектиране*

В групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично общо 6% (6/100) от пациентите съобщават нежелана реакция, възникнала на мястото на подкожното инжектиране. Не се съобщава за реакция на мястото на инжектиране като сериозно нежелано събитие или събитие, което налага преустановяване на лечението.

*Хематологични отклонения:*

*Неутрофили*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под 1 × 109 /l при 4% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично. Това не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Тромбоцити*

По време на рутинното лабораторно проследяване в 12-месечното контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб един пациент (1%, 1/100) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е имал еднократно преходно понижение на броя на тромбоцитите до < 100 × 103 /μl, без свързани с това събития на кървене. Понижение на броя на тромбоцитите под 100 × 103 /μl не е наблюдавано в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб е настъпило повишение на ALT ≥ 3 x ULN при 3% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично в сравнение с 2% в групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата и при нито един в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата. Повишение на AST > 3 ULN е настъпило при 1% от пациентите в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично, в сравнение с нито един пациент в групите на плацебо плюс преднизон с постепенно намаляване на дозата.

*Липидни показатели*

По време на рутинно лабораторно проследяване в 12-месечно контролирано клинично изпитване с тоцилизумаб, 34% от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), като 15% са имали постоянно повишаване на LDL до ≥ 4,1 mmol/l (160 mg/dl) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично.

Интравенозно приложение

**РА**

Безопасността на тоцилизумаб е проучена в 4 плацебо-контролирани проучвания (проучвания II, III, IV и V), 1 проучване с контрола MTX (проучване I) и техните периоди на продължение (вж. точка 5.1).

Двойно-слепият контролиран период е 6 месеца в четири проучвания (проучвания I, III, IV и V) и до 2 години в едно от проучванията (проучване II). В двойнослепите контролирани проучвания 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с MTX, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX или други БМАРЛ и 288 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg като монотерапия.

Популацията с дългосрочна експозиция включва всички пациенти, които са получили поне една доза тоцилизумаб по време на двойно-слепия контролиран период или през откритите разширени фази на проучванията. От 4 009 пациенти в тази популация, 3 577 са лекувани в продължение най-малко на 6 месеца, 3 296 в продължение най-малко на една година, 2 806 са лекувани в продължение най-малко на 2 години и 1 222 в продължение на 3 години.

Описание на избрани нежелани реакции

*Инфекции*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, честотата на всички инфекции, съобщени при лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, е 127 събития на 100 пациентогодини, в сравнение със 112 събития на 100 пациентогодини в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При популацията с дългосрочна експозиция, общата честота на инфекции с тоцилизумаб е 108 събития на 100 пациентогодини експозиция.

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, честотата на сериозни инфекции с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ е 5,3 събития на 100 пациентогодини експозиция в сравнение с 3,9 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на плацебо плюс БМАРЛ. При изпитването с монотерапия, честотата на сериозните инфекции е 3,6 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на тоцилизумаб и 1,5 събития на 100 пациентогодини експозиция в групата на MTX.

При популацията с дългосрочна експозиция, общата честота на сериозни инфекции (бактериални, вирусни и микотични) е 4,7 събития на 100 пациентогодини експозиция. Съобщените сериозни инфекции, някои с летален изход, включват активна туберкулоза, която може да се прояви като интра- или екстрапулмонално заболяване, инвазивни белодробни инфекции, включително кандидоза, аспергилоза, кокцидиоидомикоза и *pneumocystis jirovecii*, пневмония, целулит, херпес зостер, гастроентерит, дивертикулит, сепсис и бактериален артрит. Съобщават се случаи на опортюнистични инфекции.

*Интерстициална белодробна болест*

Нарушената белодробна функция може да повиши риска от развитие на инфекции. Има постмаркетингови съобщения за интерстициална белодробна болест (включително пневмонит и белодробна фиброза), някои от които са били с летален изход.

*Перфорация на стомашно-чревния тракт*

По време на шестмесечните контролирани клинични проучвания, общата честота на перфорация на стомашно-чревния тракт е 0,26 събития на 100 пациентогодини при лечение с тоцилизумаб. При популацията с дългосрочна експозиция, общата честота на перфорация на стомашно-чревания тракт е 0,28 събития на 100 пациентогодини. Перфорацията на стомашно- чревния тракт при лечение с тоцилизумаб първоначално се съобщава като усложнения на дивертикулит, включително генерализиран гноен перитонит, перфорация на долните отдели на стомашно-чревния тракт, фистула и абсцес.

*Реакции, свързани с инфузията*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, нежелани събития, свързани с инфузията (избрани събития, възникващи по време или до 24 часа след инфузията), се съобщават при 6,9% от пациентите в групата на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ и при 5,1% от пациентите в групата на плацебо плюс БМАРЛ. Събитията, съобщени по време на инфузията, са предимно епизоди на хипертония; събитията, съобщени до 24 часа от завършването на инфузията, са главоболие и кожни реакции (обрив, уртикария). Тези събития не са попречили на лечението.

Честотата на анафилактични реакции (възникнали при общо 8 от 4 009 пациенти, 0,2%) е няколко пъти по-висока при дозата от 4 mg/kg, отколкото при дозата от 8 mg/kg. Клинично значими реакции на свръхчувствителност, свързани с тоцилизумаб и налагащи преустановяване на лечението, са съобщени при общо 56 от 4 009 пациенти (1,4%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични проучвания и откритото изпитване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вж. точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозна тоцилизумаб (вж. точка 4.4).

*Хематологични аномалии:*

*Неутрофили*

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, намаление на броя на неутрофилите под 1 x 109/l е наблюдавано при 3,4% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ в сравнение с < 0,1% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ. При приблизително половината от пациентите, които са развили ANC < 1 х 109/ l, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под 0,5 x 109/l при 0,3% от пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ. Има съобщения за инфекции с неутропения.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на неутрофилите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Тромбоцити*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, намаление на броя на тромбоцитите под 100 x 103/ μl е наблюдавано при 1,7% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, в сравнение с < 1% на плацебо плюс БМАРЛ. Това намаление е наблюдавано без свързани събития на кървене.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на намаление на броя на тромбоцитите остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

Има много редки съобщения за панцитопения в условията на постмаркетингово наблюдение.

*Повишение на чернодробните трансаминази*

По време на 6-месечните контролирани проучвания, преходно повишение на ALT/AST > 3 х ULN е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на MTX, и при 6,5% от пациентите, получавали 8 mg/kg тоцилизумаб плюс БМАРЛ, в сравнение с 1,5% от пациентите на плацебо плюс БМАРЛ.

Добавянето на потенциално хепатотоксични лекарства (напр. MTX) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на ALT/AST >5 x ULN е наблюдавано при 0,7% от пациентите на монотерапия с тоцилизумаб и 1,4% от пациентите на тоцилизумаб плюс БМАРЛ, повечето от които са преустановили окончателно лечението с тоцилизумаб. По време на двойнослепия контролиран период, честотата на индиректен билирубин над горната граница на нормата при рутинни лабораторни изследвания е 6,2% при пациенти, лекувани с 8 mg/kg тоцилизумаб + БМАРЛ. Общо 5,8% от пациентите получават повишение на индиректния билирубин от > 1 до 2 x ULN, а 0,4% са имали повишение от > 2 x ULN.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на ALT/AST остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6- месечните контролирани клинични проучвания.

*Липидни показатели*

По време на шестмесечните контролирани проучвания се съобщава често за увеличение на липидните показатели като общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол и/или HDL холестерол. При рутинното лабораторно проследяване е установено, че приблизително 24% от пациентите, получаващи тоцилизумаб по време на клиничните проучвания, са получили продължително повишение на общия холестерол ≥ 6,2 mmol/ l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до ≥ 4,1 mmol/ l. Повишението на липидните показатели се повлиява от лечение с липидопонижаващи средства.

По време на двойнослепия контролиран период и при дългосрочна експозиция, моделът и честотата на повишение на липидните показатели остават в съответствие с наблюдаваните по време на 6-месечните контролирани клинични проучвания.

*Злокачествени заболявания*

Клиничните данни са недостатъчни за оценка на потенциалната честота на злокачествени заболявания след експозиция на тоцилизумаб. В момента се провеждат продължителни изследвания за оценка на безопасността.

*Кожни реакции*

Има редки съобщения за синдром на Stevens-Johnson при постмаркетинговата употреба.

Имуногенност

Възможно е да се развият анти-тоцилизумаб антитела по време на лечение с тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежеланите събития.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

**4.9 Предозиране**

Съществуват ограничени данни за предозиране с тоцилизумаб. Съобщава се за един случай на случайно предозиране, при който пациент с множествен миелом е получил единична доза от 40 mg/kg. Не са наблюдавани нежелани реакции.

Не са били наблюдавани сериозни нежелани реакции при здрави доброволци, които са получили еднократна доза до 28 mg/kg, въпреки че е установена доза-ограничаваща неутропения.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на интерлевкин, АТС код: L04AC07.

Avtozma е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Тоцилизумаб се свързва специфично както с разтворимите, така и с мембранносвързаните IL-6 рецептори (sIL-6R и mIL-6R). Доказано е, че тоцилизумаб инхибира sIL-6R- и mIL-6R- медиирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително T- и B-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като T-клетъчно активиране, индукция на секрецията на имуноглобулини, индукция на острата фаза на протеиновия синтез в черния дроб и стимулиране на хемопоезата. IL-6 е свързан с патогенезата на заболявания, включващи възпалителни заболявания, остеопороза и неоплазми.

Фармакодинамични ефекти

По време на клиничните проучвания с тоцилизумаб при РА е наблюдавано бързо понижаване на CRP, скоростта на утаяване на еритроцитите (ESR), серумния амилоид A (SAA) и фибриногена. В съответствие с ефекта върху острата фаза, лечението с тоцилизумаб е свързано с намаление на броя на тромбоцитите в рамките на референтните стойности. Наблюдавано е увеличение на нивата на хемоглобина, като употребата на тоцилизумаб води до намаление на действието върху продукцията на хепцидин, при което се увеличава наличното желязо – процес, зависещ от IL-6. При пациенти, лекувани с тоцилизумаб, намалението на нивата на CRP до референтните стойности се наблюдава още на седмица 2, като то се поддържа по време на лечението.

В клиничното проучване WA28119 при ГКА е наблюдавано подобно бързо понижение на CRP и ESR заедно с леко повишение на средната концентрация на корпускулярен хемоглобин. При здрави лица, на които е прилаган тоцилизумаб в дози от 2 до 28 mg/kg интравенозно и 81 до 162 mg подкожно, абсолютният брой на неутрофилите намалява до най-ниското им ниво 2 до 5 дни след приложението. След това, неутрофилите се възстановяват до изходното ниво по дозозависим начин. При пациентите с РА и ГКА се наблюдава сравнимо (спрямо здрави индивиди) изменение на абсолютния брой на неутрофилите след приложение на тоцилизумаб (вж. точка 4.8).

Подкожно приложение

**РА**

Клинична ефикасност

Ефикасността на подкожно прилаган тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА и рентгенографския отговор, е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, контролирани, многоцентрови клинични проучвания. За изпитване I (SC-I), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 4 болезнени и 4 подути стави на изходно ниво. Всички пациенти са получавали фоново лечение с небиологични БМАРЛ. За изпитване II (SC-II), пациентите са били на възраст >18 години с умерен до тежък активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво.

Преминаването от интравенозно приложение на 8 mg/kg веднъж на 4 седмици към подкожно приложение на 162 mg веднъж всяка седмица, ще промени експозицията върху пациента. Това зависи от теглото на пациента (увеличава се при пациенти с по-ниско тегло и се намалява при пациенти с по-високо тегло), но клиничния изход е подобен на този при интравенозно приложение.

Клинично повлияване

Изпитване SC-I оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. В SC-I, 1 262 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или тоцилизумаб интравенозно 8 mg/kg през четири седмици в комбинация с небиологични БМАРЛ. Първичната крайна точка в изпитването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица.

Резултатите от изпитване SC-I са показани в Таблица 2.

*Таблица 2 ACR отговор при изпитване SC-I (% пациенти) на 24-та седмица*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | SC-Ia | |
|  | TCZ SC 162 mg всяка седмица + БМАРЛ  N=558 | TCZ IV 8 mg/kg + БМАРЛ  N=537 |
| ACR20 Седмица 24 | 69,4% | 73,4% |
| Средна разлика (95% CI) | -4,0 (-9,2; 1,2) | |
| ACR50 Седмица 24 | 47,0% | 48,6% |
| Средна разлика (95% CI) | -1,8 (-7,5; 4,0) | |
| ACR70 Седмица 24 | 24,0% | 27,9% |
| Средна разлика (95% CI) | -3,8 (-9,0; 1,3) | |

TCZ = тоцилизумаб

a = Популация по протокол

Пациентите в изпитване SC-I са имали средни изходни стойности на скора за активност на заболяването (DAS28) от 6,6 и 6,7, съответно за рамената на подкожно и интравенозно приложение. На 24-та седмица е наблюдавано значително понижение на DAS28 от изходното ниво (средно подобрение) от 3,5 в двете рамена на лечение и подобен процент пациенти са постигнали клинична ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6) в рамената на подкожно (38,4%) и интравенозно (36,9%) приложение.

*Рентгенографски отговор*

Рентгенографският отговор при подкожно прилаган тоцилизумаб е оценен в двойносляпо, контролирано, многоцентрово изпитване при пациенти с активен РА (SC-II). Изпитване SC-II оценява пациенти с умерен до тежък активен РА, които имат недостатъчно клинично повлияване от настоящото ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ, където приблизително 20% са имали анамнеза за недостатъчно повлияване от поне един инхибитор на TNF. Пациентите са били на възраст >18 години с активен РА, диагностициран според критериите на ACR, които имат най-малко 8 болезнени и 6 подути стави на изходно ниво. В SC-II, 656 пациенти са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават тоцилизумаб подкожно 162 mg всяка седмица, или плацебо в комбинация с небиологични БМАРЛ.

В изпитване SC-II, инхибирането на структурното увреждане на ставите е оценено рентгенологично и изразено като промяна от изходното ниво на модифицирания по van der Heijde среден общ скор по Sharp (mTSS). На 24-та седмица е показано инхибиране на структурното увреждане със значително по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получавали тоцилизумаб подкожно, в сравнение с плацебо (среден mTSS 0,62 спрямо 1,23, p=0,0149 (van Elteren)). Тези резултати са в съответствие с наблюдаваните при пациенти, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

В изпитване SC-II, на седмица 24 е наблюдавано ACR20 от 60,9%, ACR50 от 39,8% и ACR70 от 19,7% за пациенти, лекувани с тоцилизумаб за подкожно приложение всяка седмица, спрямо пациенти с плацебо ACR20 от 31,5%, АCR50 от 12,3% и ACR70 от 5,0%. Пациентите са имали средни стойности на DAS28 6,7 на изходно ниво при подкожното приложение и 6,6 при рамото с плацебо. В седмица 24 е наблюдавано значимо намаление в DAS28 спрямо изходното, съответно 3,1 за подкожното приложение и 1,7 в рамото с плацебо, като DAS28< 2,6 е наблюдаван при 32,0% при подкожно приложение и при 4,0% в рамото на плацебо.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

В изпитване SC-I, средното намаление в HAQ-DI от изходното ниво до 24-та седмица е 0,6 в групите на подкожно и интравенозно приложение. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо подобрение в HAQ-DI на 24-та седмица (промяна от изходното ниво ≥ 0,3 единици) също е сравним при рамената на подкожно (65,2%) спрямо интравенозно (67,4%) приложение, със средна разлика в процентите - 2,3% (95% CI -8,1, 3,4). За SF-36, средната промяна от изходното ниво на 24-та седмица в скора на психичния компонент е 6,22 за рамото на подкожно приложение и 6,54 за групата на интравенозно приложение, и за скора на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В изпитване SC-II, средното намаление на HAQ-DI от изходното до седмица 24 е било значително по-голямо за пациенти, лекувани с подкожно приложение на тоцилизумаб на всяка следваща седмица (0,4) срещу плацебо (0,3). Съотношението на пациенти, получаващи клинично значимо подобрение в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо изходното ≥ 0,3 единици) е било по-високо за подкожно приложение на тоцилизумаб всяка седмица (58%) срещу плацебо (46.8%). SF-36 (средна промяна в скоровете на психическия и физическия компонент) е значително по-голям за групата на подкожно приложение на тоцилизумаб (6,5 и 5,3) в сравнение с плацебо (3,8 и 2,9).

Подкожно приложение

**сЮИА**

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФK/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата s.c. доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФK/ФД и профили на безопасност със схемата с i.v. приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло ≥30 kg (n=26) получават 162 mg тоцилизумаб всяка седмица (QW), а пациентите с тегло под 30 kg (n=25) получават 162 mg тоцилизумаб през 10 дни (Q10D; n=8) или на всеки 2 седмици (Q2W; n=17) в продължение на 52 седмици. От тези 51 пациенти 26 (51 %) не са получавали тоцилизумаб дотогава, а 25 (49 %) са получавали тоцилизумаб i.v. и са преминали към тоцилизумаб s.c. на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб s.c. подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скора за активност на ювенилния артрит (Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS)-71, при пациентите, нелекувани с TCZ, и поддържа всички експлораторни показатели за ефикасност при пациентите, преминали от лечение с тоцилизумаб i.v. към тоцилизумаб s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥30 kg).

Подкожно приложение

**пЮИА**

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФK/ФД и безопасността е проведено при педиатрични пациенти с пЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФK/ФД и профили на безопасност със схемата с i.v. приложение.

Подходящите пациенти получават тоцилизумаб, дозиран според телесното тегло (ТТ), като пациентите с тегло ≥30 kg (n=25) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 2 седмици (Q2W), а пациентите с тегло под 30 kg (n=27) получават 162 mg тоцилизумаб на всеки 3 седмици (Q3W) в продължение на 52 седмици. От тези 52 пациенти 37 (71 %) не са получавали тоцилизумаб дотогава, а 15 (29 %) са получавали тоцилизумаб i.v. и са преминали към тоцилизумаб s.c. на изходно ниво.

Схемите на лечение с тоцилизумаб s.c. съответно със 162 mg Q3W при пациентите с тегло под 30 kg и със 162 mg Q2W при пациентите с тегло ≥ 30 kg осигуряват ФК експозиция и ФД отговори за поддържане на резултати за ефикасност и безопасност, подобни на достигнатите с разрешените схеми на лечение с тоцилизумаб i.v. при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб s.c. подобрява медианата на скора за активност на ювенилния артрит (JADAS)-71 при пациентите, нелекувани с тоцилизумаб, и поддържа медианата на JADAS-71 при пациентите, преминали от лечение с тоцилизумаб i.v. към тоцилизумаб s.c., през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥30 kg).

Подкожно приложение

**ГКА**

Клинична ефикасност

Проучване WA28119 е рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III за доказване на превъзходство, проведено за оценка на ефикасността и безопасността на тоцилизумаб при пациенти с ГКА.

Двеста петдесет и един (251) пациенти с нововъзникнал или рецидивиращ ГКА са включени и разпределени в едно от четирите рамена на лечение. Проучването се състои от 52-седмичен заслепен период (Част 1), последван от 104-седмично открито продължение (Част 2). Целта на Част 2 е да се опише дългосрочната безопасност и поддържането на ефикасност след 52 седмици терапия с тоцилизумаб, да се изследва честотата на рецидивиране и нуждата от терапия с тоцилизумаб след 52 седмици, и да се проучи потенциалния дългосрочен ефект на тоцилизумаб за намаляване на употребата на стероиди.

Сравнявани са две дози тоцилизумаб за подкожно приложение (162 mg всяка седмица и 162 mg през седмица) с две различни контролни групи на плацебо, рандомизирани в съотношение 2:1:1:1.

Всички пациенти получават основна терапия с глюкокортикоиди (преднизон). Всяка една от групите на лечение с тоцилизумаб, и една от групите на плацебо следват предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 26 седмици, докато втората група на плацебо следва предварително определена схема на лечение с преднизон с постепенно намаляване на дозата в продължение на 52 седмици, което съответства в по-голяма степен на стандартната практика.

Продължителността на терапия с глюкокортикоиди по време на скрининг и преди започване на лечение с тоцилизумаб (или плацебо) е подобна във всичките 4 групи на лечение (вж. Таблица 3).

*Таблица 3 Продължителност на кортикостероидната терапия по време на скрининг в проучване WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=50** | **Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=51** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=100** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=49** |
| Продължителност (дни) | | | | |
| Средно (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Медиана | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Мин - Макс | 6 - 63 | 12 – 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Постигната е първичната крайна точка за ефикасност, оценена чрез процента пациенти, достигнали продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 с тоцилизумаб плюс 26 седмици с преднизон с постепенно намаляване на дозата, в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Постигната е и основната вторична крайна точка за ефикасност, основаваща се също на процента пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, при сравняване на тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (Таблица 4).

Статистически значимо превъзходство на ефекта от лечението е наблюдавано в полза на тоцилизумаб в сравнение с плацебо при достигане на продължителна ремисия без стероиди на седмица 52 при тоцилизумаб плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата и с плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата.

Процентът пациенти, достигнали продължителна ремисия на седмица 52, е показан в Таблица 4.

*Вторични крайни точки*

Оценката на времето до първо активиране на ГКА показва значимо по-нисък риск от обостряне в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, както и в групата с тоцилизумаб за подкожно приложение през седмица в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици (когато се сравняват при ниво на значимост от 0,01). Тоцилизумаб за подкожно приложение веднъж седмично показва също и клинично значимо намаление на риска от активиране в сравнение с плацебо плюс преднизон за 26 седмици при пациенти, включени в изпитването с рецидивиращ ГКА, както и при пациентите с ново начало на заболяването (Таблица 4).

*Кумулативна глюкокортикоидна доза*

Кумулативната доза преднизон на седмица 52 е значимо по-ниска в двете групи с тоцилизумаб в сравнение с двете групи на плацебо (Таблица 4). В отделен анализ на пациентите, които получават спасителна терапия с преднизон за лечение на активиран ГКА по време на първите 52 седмици, кумулативната доза на преднизон варира значително. Медианата на дозите при пациентите на спасителна терапия в групите с тоцилизумаб веднъж седмично и през седмица е съответно 3 129,75 mg и 3 847 mg. И двете са значително по-ниски в сравнение с групите на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата, съответно 4 023,5 mg и 5 389,5 mg.

*Таблица 4 Резултати за ефикасност от проучване WA28119*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Плацебо + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=50** | **Плацебо + преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=51** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=100** | **Тоцилизумаб 162 mg s.c. през седмица + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата**  **N=49** |
| **Първична крайна точка** | | | | |
| Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)\*\*\*\* | | | | |
| Отговорили на седмица 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00; 66,00) | 39,06%\*  (12,46; 65,66) |
| **Основна вторична крайна точка** | | | | |
| Продължителна ремисия (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52) | | | | |
| Отговорили на седмица 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Некоригирана разлика в процентите (99,5% CI) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89; 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41; 60,41) |
| **Други вторични крайни точки** | | | | |
| Време до първото активиране на ГКА1 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)  HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)  HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)  Време до първото активиране на ГКА1 (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\*  (0,11; 0,46)  0,39\*\*  (0,18; 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09; 0,61)  0,36  (0,13; 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09; 0,70)  0,44  (0,14; 1,32) | 0,28\*\*  (0,12; 0,66)  0,48  (0,20; 1,16)  0,42  (0,14; 1,28)  0,67  (0,21; 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05; 0,76)  0,35  (0,09; 1,42) |
| *Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)*  *медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +262)*  *медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +522)* | 3 296,00  N/A | N/A  3 817,50 | 1 862,00\*  1 862,00\* | 1 862,00\*  1 862,00\* |
| **Експлораторни крайни точки** | | | | |
| Годишна честота на рецидивиране, седмица 52§  Средно (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (праг на значимост при първичните и основните вторични тестове за превъзходство)

\*\*\* Описателна p-стойност <0,005

\*\*\*\*Активиране: рецидив на признаците и симптомите на ГКА и/или ESR ≥30 mm/час – налага се повишение на дозата на предизон

Ремисия: липса на актиране и нормализиране на CRP

Продължителна ремисия: ремисия от седмица 12 до седмица 52– Пациентите трябва да спазват определеното в протокола постепенно намаляване на дозата на преднизон

1 анализ на времето (в дни) между клиничната ремисия и първо активиране на заболяването

2 p-стойностите са определени, като е използван анализ на Van Elteren за непараметрични данни

§ статистически анализи не са извършвани

N/A= Не е приложимо

HR = Коефициент на риск

CI = Доверителен интервал

*Резултати, свързани с качеството на живот*

В проучване WA28119 резултатите от SF-36 са разделени на сборни скорове по физически и психически компоненти (съответно PCS и MCS). Средната промяна на PCS от изходното ниво до седмица 52 е по-висока (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 4,10; 2,76] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици; -0,28, плацебо плюс 52 седмици; -1,49], въпреки че само сравнението между групата с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата, и групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата (5,59, 99% CI: 8,6, 10,32) показва статистически значима разлика (p=0,0024). При MCS средната промяна от изходното ниво до седмица 52 за двете групи с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно 7,28, 6,12] е по-високо от групата на плацебо плюс преднизон за 52 седмици с постепенно намаляване на дозата [2,84] (въпреки че разликата не е статистически значима [p=0,0252 при приложение веднъж седмично, p=0,1468 при приложение през седмица]) и е подобна в групата на плацебо плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата [6,67].

Глобалната оценка на пациента за активността на заболяването е оценена по визуална аналогова скала (Visual Analogue Scale, VAS) от 0-100 mm. Средната промяна на глобалната оценка на пациента по VAS от изходното ниво до седмица 52 е по-ниска (показва по-голямо подобрение) в групите с тоцилизумаб с приложение веднъж седмично и през седмица [съответно -19,0, -25,3] отколкото в двете групи на плацебо [плацебо плюс 26 седмици -3,4, плацебо плюс 52 седмици -7,2], въпреки че само тоцилизумаб с приложение през седмица плюс преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата показва статистически значима разлика в сравнение с плацебо [плацебо плюс 26 седмици с постепенно намаляване на дозата p=0,0059 и плацебо плюс 52 седмици с постепенно намаляване на дозата p=0,0081].

Промяната на скоровете FACIT-Fatigue от изходното ниво до седмица 52 е изчислена за всички групи. Средната [SD] промяна на скоровете е, както следва: тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 5,61 [10,115], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 1,81 [8,836], плацебо плюс 26 седмици 0,26 [10,702] и плацебо плюс 52 седмици -1,63 [6,753].

Промяната на скоровете EQ5D от изходното ниво до седмица 52 са тоцилизумаб всяка седмица плюс 26 седмици 0,10 [0,198], тоцилизумаб през седмица плюс 26 седмици 0,05 [0,215], плацебо плюс 26 седмици 0,07 [0,293] и плацебо плюс 52 седмици -0,02 [0,159].

По-високи скорове означават подобрение и на FACIT-Fatigue, и на EQ5D.

Интравенозно приложение

**РА**

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания. проучвания I-V са включвали пациенти ≥ 18-годишна възраст с активен РА, диагностициран според критериите на Американския колеж по ревматология (ACR), които са имали най-малко осем болезнени и шест подути стави на изходно ниво.

В изпитване I тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици като монотерапия. В проучвания II, III и V тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с MTX спрямо плацебо и MTX. В изпитване IV тоцилизумаб е прилаган интравенозно през четири седмици в комбинация с други БМАРЛ спрямо плацебо и други БМАРЛ. Първичната крайна точка на всяко от петте проучвания е процентът на пациентите, достигнали ACR 20 отговор на седмица 24.

Изпитване I оценява 673 пациенти, които не са били лекувани с MTX до шест месеца преди рандомизирането и които не са прекъсвали предишно лечение с MTX поради токсични ефекти от клинично значение или липса на повлияване. Повечето (67%) от пациентите не са били лекувани преди това с MTX. Прилагани са дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през четири седмици като монотерапия. Сравнителната група е лекувана седмично с MTX (дозата е титрирана от 7,5 mg до максимално 20 mg седмично в продължение на осем седмици).

Изпитване II, което е двугодишно изпитване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо като сляпо лечение през четири седмици в продължение на 52 седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично). След седмица 52 всички пациенти могат да получават открито лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg. От пациентите, завършили клиничното изпитване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + MTX, 86%, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично изпитване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали ACR20 отговор. На седмица 52 и седмица 104 съвместните първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Изпитване III оценява 623 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от MTX. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

Изпитване IV оценява 1 220 пациенти с недостатъчно повлияване от наличното им ревматологично лечение, включващо едно или повече БМАРЛ. Прилагани са дози 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилни БМАРЛ.

Изпитване V оценява 499 пациенти с недостатъчно клинично повлияване или непоносимост към лечение с един или повече антагонисти на TNF. Терапията с антагонист на TNF е преустановена преди рандомизацията. Прилагани са дози от 4 или 8 mg/kg тоцилизумаб или плацебо през четири седмици в комбинация със стабилен MTX (10 mg до 25 mg седмично).

Клинично повлияване

Във всички проучвания пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, са имали статистически значимо по-висок ACR 20, 50, 70 отговор на 6-ия месец, в сравнение с контролите (Таблица 5). В изпитване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор MTX.

Ефектът от лечението е подобен при пациентите независимо от статуса на ревматоидния фактор, възрастта, пола, расата, броя на предишните лечения или статуса на болестта. Времето до началото е кратко (още на седмица 2) и подобрението продължава с напредване на лечението. Продължителен траен отговор е наблюдаван за 3 години по време на продължаващите отворени клинични проучвания I-V.

Във всички проучвания, при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 8 mg/kg, е отбелязано значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR отговора, включващо: брой на болезнени и подути стави; обща оценка на пациентите и лекаря; скор на индекса на нетрудоспособност; оценка на болката и CRP, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс MTX или други БМАРЛ.

Пациентите в проучвания I – V са имали средни изходни стойности 6,5–6,8 на скора за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрение) от 3,1–3,4 е наблюдавано при пациентите, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с контролните пациенти (1,3-2,1). Процентът на пациентите, постигнали DAS28 клинична ремисия (DAS28 < 2,6), е бил значимо по-висок при пациентите, лекувани с тоцилизумаб (28–34 %), в сравнение с 1–12% от контролните пациенти след 24 седмици. В изпитване II 65% от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48% след 52 седмица и 33% от пациентите на седмица 24.

В един сборен анализ на проучвания II, III и IV, процентът на пациентите, постигнали ACR 20, 50 и 70 отговор, е значимо по-висок (съответно 59% спрямо 50%, 37% спрямо 27%, 18% спрямо 11%) в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, спрямо групата с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p< 0,03). Аналогично, процентът на пациентите, постигнали ремисия според DAS28 (DAS28 < 2,6), е значимо по-висок (съответно 31% спрямо 16%) при пациентите, получавали тоцилизумаб 8 mg/kg плюс БМАРЛ, отколкото при пациентите, лекувани с тоцилизумаб 4 mg/kg плюс БМАРЛ (p < 0,0001).

*Таблица 5 ACR отговор при плацебо/MTX/БМАРЛ - контролирани проучвания (% пациенти)*

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

TCZ - Toцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращо антиревматично лекарство

\*\* - p< 0,01, TCZ спрямо PBO + MTX/БМАРЛ

\*\*\* - p< 0,0001, TCZспрямо ПБO + MTX/БМАРЛ

*Голямо клинично повлияване*

След 2 години на лечение с тоцилизумаб плюс MTX, 14% от пациентите постигат голямо клинично повлияване (поддържане на ACR70 отговор в продължение на 24 седмици или повече).

*Рентгенографски отговор*

В изпитване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от MTX, инхибирането на структурните увреждания на ставите е оценено рентгенографски и е изразено като промяна на модифицирания скор на Sharp и неговите компоненти, на скора за ерозия и скора за стесняване на ставното пространство. Инхибирането на структурните увреждания на ставите е доказано чрез значимо по-малка рентгенографска прогресия при пациентите, получаващи тоцилизумаб, в сравнение с контролите (Таблица 6).

В откритото продължение на изпитване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс MTX, се поддържа и през втората година на лечение. Средната промяна от изходното ниво на общия скор по Sharp- Genant на седмица 104 е значимо по-нисък при пациентите, рандомизирани за получаване на тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (p < 0,0001), в сравнение с пациентите, рандомизирани да получават плацебо плюс MTX.

*Таблица 6 Средни рентгенографски промени за 52 седмици в изпитване II*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **ПБО + MTX**  **(+ TCZ от седмица 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| Общ скор по Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Скор за ерозия | 0,71 | 0,17\* |
| Скор за JSN | 0,42 | 0,12\*\* |

ПБO - Плацебо

MTX - Метотрексат

TCZ - Toцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

\* - p≤0,0001, TCZ спрямо ПБO + MTX

\*\* - p<0,005, TCZ спрямо ПБO + MTX

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс MTX, при 85% от пациентите (n = 348) няма прогресиране на структурни ставни увреждания, определено като промяна нула или по-малко на общия скор по Sharp, в сравнение с 67% при пациентите, лекувани с плацебо плюс MTX (n = 290) (p ≤ 0,001). Това се запазва след 2 години на лечение (83%; n = 353). Деветдесет и три процента (93%; n = 271) от пациентите нямат прогресия между седмица 52 и седмица 104.

*Резултати, свързани със здравето и качеството на живот*

Пациентите, лекувани с тоцилизумаб, съобщават за подобрение на всички показатели, включени във въпросниците – Въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране (Health Assessment Questionnaire Disability Index – HAQ-DI), Кратък формуляр-36 (Short Form-36) и Въпросник за функционална оценка на терапията на хронично заболяване (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). Статистически значимо подобрение в скора на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на изпитване ІІ, подобрението на физическата функция се поддържа в продължение на до 2 години. На седмица 52, средната промяна на HAQ-DI е -0,58 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + MTX. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс MTX (- 0,61).

*Нива на хемоглобина*

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрение на нивата на хемоглобина на седмица 24, в сравнение с БМАРЛ (p< 0,0001). Средните нива на хемоглобина са се увеличили към седмица 2 и са останали в нормални граници през цялото време до седмица 24.

*Тоцилизумаб спрямо адалимумаб при монотерапия*

Проучване VI (WA19924), 24-седмично двойносляпо проучване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към MTX или при които продължителното лечение с MTX се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с MTX). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна (i.v.) инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна (s.c.) инжекция с плацебо на всеки 2 седмици. Пациентите в групата на адалимумаб са получавали подкожна инжекция с адалимумаб (40 mg) на всеки 2 седмици плюс интравенозна инфузия с плацебо на всеки 4 седмици. Наблюдаван е статистически значимо по-добър ефект от лечението в полза на тоцилизумаб спрямо адалимумаб по отношение на контрола на активността на заболяването от изходното ниво до 24-та седмица за първичната крайна точка на промяна в DAS28 и за всички вторични крайни точки (Таблица 7).

*Таблица 7 Резултати за ефикасност при изпитване VI (WA19924)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **ADA + Плацебо (i.v.)**  **N = 162** | **TCZ + Плацебо**  **(s.c.)**  **N = 163** | **p-стойност(a)** |
| **Първична крайна точка – Средна промяна от изходното ниво на 24-та седмица** | | | |
| DAS28 (коригирана средна стойност) | -1,8 | -3,3 |  |
| Разлика в коригираната средна стойност (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| **Вторични крайни точки – Процент на отговорилите на 24-та седмица (b)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0,0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0,0001 |
| ACR20 отговор, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50 отговор, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70 отговор, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

a p стойността е коригирана за областта и продължителността на РА за всички крайни точки и допълнително изходната стойност за всички непрекъснати крайни точки.

b Използвано е приписване „без отговор” за липсващите данни. Множествеността е контролирана с използване на метода на Bonferroni-Holm.

Общият клиничен профил на нежелани събития е сходен между тоцилизумаб и адалимумаб. Процентът на пациентите със сериозни нежелани събития е балансиран между групите на лечение (тоцилизумаб 11,7% спрямо адалимумаб 9,9%). В групата на тоцилизумаб, видовете нежелани лекарствени реакции са в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и нежеланите лекарстени реакции са съобщени с подобна честота в сравнение с Таблица 1. По-висока честота на инфекции и инфестации е съобщена в групата на тоцилизумаб (48% спрямо 42%), като няма разлика в честотата на сериозните инфекции (3,1%). И двете изпитвани лечения причиняват едни и същи по характер промени в лабораторните показатели за безопасност (понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите, повишаване на ALT, AST и липидите), но степента на промените и честотата на значителните отклонения е по- висока при тоцилизумаб в сравнение с адалимумаб. Четирима (2,5%) пациенти в групата на тоцилизумаб и двама (1,2%) пациенти в групата на адалимумаб са имали понижаване на броя на неутрофилите от степен 3 или 4 по CTC. Eдинадесет (6,8%) пациенти в групата на тоцилизумаб и петима (3,1%) пациенти в групата на адалимумаб са имали повишаване на ALT от степен 2 по CTC или по-висока. Средното повишение на LDL спрямо изходното ниво е 0,64 mmol/l (25 mg/dl) при пациентите в групата на тоцилизумаб и 0,19 mmol/l (7 mg/dl) при пациентите в групата на адалимумаб. Безопасността, наблюдавана в групата на тоцилизумаб е в съответствие с известния профил на безопасност на тоцилизумаб и не са наблюдавани нови или неочаквани нежелани лекарствени реакции (вж. Таблица 1).

**5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на тоцилизумаб се характеризира с нелинейно елиминиране, което е комбинация от линеен клирънс и елиминиране по Michaelis-Menten. Нелинейната част на елиминирането на тоцилизумаб води до повишаване на експозицията, която е по-голяма от пропорционалната на дозата. Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Поради зависимостта на тоталния клирънс от серумните концентрации на тоцилизумаб, полуживотът на тоцилизумаб също зависи от концентрацията и варира според нивото на серумните концентрации. Популационните фармакокинетични анализи във всяка популация пациенти, изследвани досега, не показва връзка между привидния клирънс и наличието на антилекарствени антитела.

РА

Интравенозно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани с инфузия в продължение на един час с дози тоцилизумаб от 4 или 8 mg/kg през 4 седмици за 24 седмици или с тоцилизумаб 162 mg, приложен подкожно веднъж седмично или през седмица за 24 седмици.

Следните показатели (прогнозирано средно ± SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = 38 000 ± 13 000 h µg/ml, минимална концентрация (Cmin) = 15,9 ± 13,1 µg/ml и максимална концентрация (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и Cmax са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за Cmin (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на Cmax и след 8 и 20 седмици за AUC и Cmin съответно. AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg, прогнозираните средни стойности (± SD) в стационарно състояние на AUC, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са 50 000 ± 16 800 μg•h/ml; 24,4 ± 17,5 μg/ml, и 226 ± 50,3 μg/ml съответно, като те са по-високи от стойностите на средната експозиция за популацията пациенти (т.е. всички стойности на телесното тегло), посочени по-горе. Кривата доза-отговор на тоцилизумаб става плоска при по-висока експозиция, което води до по-малко нарастване на ефикасността при всяко нарастване на концентрацията на тоцилизумаб, така че не се доказва клинично значимо повишение на ефикасността при пациенти, лекувани с > 800 mg тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вж. точка 4.2).

Разпределение

При пациентите с РА обемът на разпределение в централния компартимент е 3,72, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,35, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,07.

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 9,5 ml/h. Нелинейният клирънс, който е зависим от концентрацията, играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

t1/2 на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза от 8 mg/kg през 4 седмици, ефективният t1/2 намалява при намаление на концентрациите в дозовия интервал от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и Cmin, по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. Cmax се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозираните AUC и Cmin са 3,2 и 30 пъти по-високи съответно при 8 mg/kg в сравнение с 4 mg/kg.

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб е определена чрез популационен фармакокинетичен анализ на база данни, обхващаща 3 552 пациенти с РА, лекувани със 162 mg подкожно всяка седмица, 162 mg подкожно през седмица и 4 или 8 mg/kg интравенозно през 4 седмици за 24 седмици.

Фармакокинетичните параметри на тоцилизумаб не се променят с времето. За дозата от 162 mg всяка седмица, прогнозираните средни стойности (±SD) в стационарно състояние на AUC1 седмица, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са съответно 7970 ± 3432 µg•h/ml, 43,0 ± 19,8 µg/ml, и 49,8 ± 21,0 µg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, Cmin и Cmax са съответно 6,32, 6,30 и 5,27. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC, Cmin и Cmax.

За дозата от 162 mg през седмица, прогнозираните средни стойности (±SD) в стационарно състояние на AUC2 седмица, Cmin и Cmax на тоцилизумаб са съответно 3430 ± 2660 µg•h/ml, 5,7 ± 6,8 µg/ml, и 13,2 ± 8,8 µg/ml. Коефициентите на кумулиране за AUC, Cmin и Cmax са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и Cmin, и след 10 седмици за Cmax.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с РА, времето до достигане на максимална плазмена концентрация на тоцилизумаб tmax е около 2,8 дни. Бионаличността на лекарствената форма за подкожно приложение е 79%.

Елиминиране

При подкожно приложение, зависимият от концентрацията привиден t1/2 е до 12 дни за 162 mg всяка седмица и 5 дни за 162 mg през седмица при пациенти с РА в стационарно състояние.

сЮИА

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 140 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg), 12 mg/kg i.v. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. всяка седмица (пациенти с тегло ≥30 kg), 162 mg s.c. през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Има ограничени данни относно експозицията след подкожно приложение на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА под 2-годишна възраст с телесно тегло под 10 kg.

При получаване на тоцилизумаб подкожно пациентите със сЮИА трябва да имат минимално телесно тегло 10 kg (вж. точка 4.2).

*Таблица 8 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след s.c. приложение при сЮИА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg QW ≥ 30 kg** | **162 mg Q2W под 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 99,8 ± 46.2 | 134 ± 58,6 |
| Cmin (µg/ml) | 79,2 ± 35.6 | 65,9 ± 31,3 |
| Cmean (µg/ml) | 91,3 ± 40.4 | 101 ± 43,2 |
| Кумулационна Cmax | 3,66 | 1,88 |
| Кумулационна Cmin | 4,39 | 3,21 |
| Кумулационна Cmean or AUCτ\* | 4,28 | 2,27 |

\*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W.

Абсорбция

След s.c. приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за s.c. приложение при пациенти със сЮИА е 95 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти със сЮИА централният обем на разпределение е 1,87 l, периферният обем на разпределение е 2,14 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,01 l.

Елиминиране

Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 5,7 ml/час при педиатрични пациенти със системен ювенилен идиопатичен артрит. След подкожно приложение ефективното t1/2 на тоцилизумаб при пациенти със сЮИА е до 14 дни за двете схеми на лечение - 162 mg QW и Q2W по време на интервал на дозиране в стационарно състояние.

пЮИА

Подкожно приложение

Фармакокинетиката на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е охарактеризирана с популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg), 10 mg/kg i.v. на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥30 kg) или 162 mg s.c. на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

*Таблица 9 Прогнозни ФК показатели средно ± SD в стационарно състояние след s.c. приложение при пЮИА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg Q2W > 30 kg** | **162 mg Q3W под 30 kg** |
| Cmax (µg/ml) | 29,4 ± 13,5 | 75,5 ± 24,1 |
| Cmin (µg/ml) | 11,8 ± 7,08 | 18,4 ± 12,9 |
| Cavg (µg/ml) | 21,7 ± 10,4 | 45,5 ± 19,8 |
| Кумулационна Cmax | 1,72 | 1,32 |
| Кумулационна Cmin | 3,58 | 2,08 |
| Кумулационна Cmean or AUCτ \* | 2,04 | 1,46 |

\*τ = 2 седмици или 3 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

След i.v. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 при дозата 10 mg/kg (ТТ < 30 kg) и към Седмица 16 при дозата 8 mg/kg (ТТ ≥ 30 kg). След s.c. приложение приблизително 90 % от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение - 162 mg s.c. Q2W и Q3W.

Абсорбция

След s.c. приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за s.c. приложение при пациенти с пЮИА е 96 %.

Разпределение

При педиатрични пациенти с пЮИА централният обем на разпределение е 1,97 l, периферният обем на разпределение е 2,03 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 4,0 l.

Елиминиране

Популационният фармакокинетичен анализ при пациенти с пЮИА показва въздействие на телесния размер върху линейния клирънс, така че трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблица 9).

След подкожно приложение ефективното t1/2 на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg s.c. Q3W) и до 7 дни при пациентите ≥ 30 kg (162 mg s.c. Q2W) по време на интервал на дозиране в стационарно състояние. След интравенозно приложение тоцилизумаб се подлага на двуфазно елиминиране от кръвообращението. Общият клирънс на тоцилизумаб зависи от концентрацията и представлява сумата от линейния клирънс и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като параметър в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,25 ml/час. Зависимият от концентрацията нелинеен клирънс играе основна роля при ниски концентрации на тоцилизумаб. След като пътят на нелинейния клирънс се насити, при по-високи концентрации на тоцилизумаб клирънсът се определя предимно от линейния клирънс.

ГКА

Подкожно приложение

ФК на тоцилизумаб при пациенти с ГКА е определена, като е използван популационен ФК модел с анализ на набор от данни, получени от 149 пациенти с ГКА, лекувани със 162 mg подкожно веднъж седмично или със 162 mg подкожно през седмица. Разработеният модел има същата структура, като популационния ФК модел, разработен по-рано, основаващ се на данни от пациенти с РА (вж. Таблица 10).

*Таблица 10 Прогнозни средни стойности ± SD на ФК показатели в стационарно състояние след подкожно приложение при ГКА*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Подкожно** | |
| **ФК показател на тоцилизумаб** | **162 mg през седмица** | **162 mg веднъж седмично** |
| Cmax (µg/ml) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Ctrough (µg/ml) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cmean (µg/ml) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Cmax при кумулиране | 2,18 | 8,88 |
| Ctrough при кумулиране | 5,61 | 9,59 |
| Cmean или AUCτ при кумулиране \* | 2,81 | 10,91 |

\*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със s.c. приложение

Профилът в стационарно състояние след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично е почти платовиден, с много малки флуктуации между най-ниските и най-високите стойности, докато при приложение на тоцилизумаб през седмица има значителни флуктуации. Приблизително 90% от стационарното състояние (AUCτ) е достигнато към седмица 14 в групите с приложение през седмица и към седмица 17 в групите с приложение веднъж седмично.

Въз основа на настоящото охарактеризиране на ФК, най-ниската концентрация на тоцилизумаб в стационарно състояние е с 50% по-висока в тази популация в сравнение със средните концентрации, получени от голям набор от данни при популацията с РА. Причините за възникване на тези разлики са неизвестни. ФК разлики не се съпровождат от изразени разлики във ФД показатели, така че клиничното значение е неизвестно.

При пациенти с ГКА се наблюдава по-висока експозиция при лица с по-ниско телесно тегло. При схема на прилагане 162 mg седмично, Cavg в стационарно състояние е с 51% по- висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. При схема на прилагане 162 mg през седмица, Cavg в стационарно състояние е със 129% по-висока при пациенти с телесно тегло под 60 kg в сравнение с пациенти, тежащи между 60 и 100 kg. Данните при пациенти с тегло над 100 kg са ограничени (n=7).

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с ГКА, t½ на абсорбция е около 4 дни. Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на Tmax е 3 дни след приложение на тоцилизумаб веднъж седмично и 4,5 дни след приложение на тоцилизумаб през седмица.

Разпределение

При пациенти с ГКА, обемът на разпределение в централния компартимент е 4,09 l, обемът на разпределение в периферния компартимент е 3,37 l, което води до обем на разпределение в стационарно състояние 7,46 l.

Елиминиране

Тоталният клирънс на тоцилизумаб е зависим от концентрацията и е сума от линейния и нелинейния клирънс. Линейният клирънс е изчислен като показател в популационния фармакокинетичен анализ и е 6,7 ml/час при пациентите с ГКА.

При пациенти с ГКА ефективното t ½ на тоцилизумаб в стационарно състояние варира между 18,3 и 18,9 дни при схема на прилагане 162 mg веднъж седмично и между 4,2 и 7,9 дни при схема на прилагане 162 mg през седмица. При високи серумни концентрации, когато тоталният клирънс на тоцилизумаб е доминиран от линеен клирънс, от изчисления на популационните показатели, е получено ефективно t ½ приблизително 32 дни.

Специални популации

*Бъбречно увреждане:* Не е провеждано формално проучване за ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб. Повечето пациенти в популационния фармакокинетичен анализ в проучванията при РА и ГКА са имали нормална бъбречна функция или лека степен на бъбречно увреждане. Леката степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс въз основа на формулата на Cockcroft-Gault) не повлиява фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Приблизително една трета от пациентите в проучването с ГКА имат умерена степен на бъбречно увреждане на изходно ниво (изчислен креатининов клирънс от 30-59 ml/min). Не се забелязва повлияване върху експозицията на тоцилизумаб при тези пациенти.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

*Чернодробно увреждане*: Не е провеждано формално проучване за ефекта на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тоцилизумаб.

*Възраст, пол и етническа принадлежност:* Популационните фармакокинетични анализи при пациенти с РА и ГКА показват, че възрастта, полът и етническият произход не повлияват фармакокинетиката на тоцилизумаб.

Резултатите от популационния ФK анализ при пациенти със сЮИА и пЮИА потвърждават, че телесният размер е единствената ковариата, която оказва осезаем ефект върху фармакокинетиката на тоцилизумаб, включително елиминиране и абсорбция; поради тази причина трябва да се има предвид дозиране въз основа на телесното тегло (вж. Таблици 8 и 9).

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Не са провеждани проучвания за карциногенност, защото се смята, че за IgG1 моноклоналните антитела не е присъщо да притежават карциногенен потенциал.

Наличните неклинични данни показват ефекта на IL-6 върху прогресията на злокачествените процеси и резистентността на апоптоза към различните видове рак. Тези данни не предполагат значим риск за поява на рак и прогресия по време на лечение с тоцилизумаб. Освен това, не са наблюдавани пролиферативни лезии по време на 6-месечно хронично проучване за токсичност при дългоопашати макаци или при мишки с дефицит на IL-6.

Наличните неклинични данни не показват ефект върху фертилитета при лечение с тоцилизумаб. Не са наблюдавани ефекти върху ендокринната и репродуктивната система при проучване за хронична токсичност при дългоопашати макаци и не се засяга репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит. Тоцилизумаб, приложен при дългоопашати макаци в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 х човешката експозиция) в групата с 50 mg/kg дневно обаче е наблюдавано леко увеличение на абортите/ембрионална-фетална смъртност в сравнение с плацебо и с другите групи с ниски дози. Въпреки че IL-6 изглежда не е решаващ цитокин за феталния растеж или за имунологичния контрол на взаимодействието майка/плод, връзка на тази находка с приложението на тоцилизумаб не може да се изключи.

Лечението с миши аналог не проявява токсичен ефект върху ювенилни мишки. По-специално, няма засягане на скелетния растеж, имунната функция и половото съзряване.

Неклиничният профил на безопасност на тоцилизумаб при дългоопашати макаци не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1 Списък на помощните вещества**

L-хистидин

L-хистидин монохидрохлорид монохидрат

L-треонин

L-метионин

Полисорбат 80

Вода за инжекции

**6.2 Несъвместимости**

При липсата на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

**6.3 Срок на годност**

42 месеца.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2ºС - 8ºС). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип І), с вмъкната игла, съдържаща 162 mg Avtozma, сглобени в предварително напълнена писалка. Спринцовката е затворена с твърд предпазител на иглата (полиизопренова гума и полипропилен) и стерилно еластомерно бутало с покритие от флуоротек (със силикон).

Avtozma предварително напълнена писалка за употреба от пациенти се предлага в опаковки, съдържащи:

* 1 предварително напълнена писалка
* 2 предварително напълнени писалки
* 4 предварително напълнени писалки
* 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки (групови опаковки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати **на пазара**.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Avtozma се доставя в предварително напълнена писалка за еднократна употреба. След изваждане на предварително напълнената писалка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура (18°C до 28°C), като се изчака 45 минути, преди да се инжектира Avtozma. Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на предпазителя на иглата оранжевият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. Не се опитвайте да използвате наново предварително напълнената писалка. Предварително напълнената писалка е блокирала и иглата се намира вътре в предпазителя при опит за повторното ѝ използване. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия доставчик на медицински грижи за помощ.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до жълт, или ако някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена.

Подробни указания за приложението на Avtozma в предварително напълнена писалка са дадени в листовката за пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/010

EU/1/24/1896/011

EU/1/24/1896/012

EU/1/24/1896/014

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 14 февруари 2025

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

**ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

# A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Binex, Ltd,

3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,

Incheon, Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Франция

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Германия

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Испания

# Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

# В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

* **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

# Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

* **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

* + по искане на Европейската агенция по лекарствата;
  + винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум)*.*

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

* **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да предостави пакет от обучителни материали за терапевтичните индикации РА, сЮИА, пЮИА и ГКА на всички лекари, които се очаква да предписват/прилагат Avtozma, съдържащ следното:

* + Информационен пакет за лекаря
  + Информационен пакет за медицинската сестра
  + Информационен пакет за пациента

ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал, заедно с план за комуникация (включително начини на разпространение) с националните компетентни органи преди разпространението на обучителния материал.

Информационният пакет за лекаря трябва да съдържа следните основни елементи:

* + Препратка към кратката характеристика на продукта (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
  + Изчисляване на дозата (пациенти с РА, сЮИА и пЮИА), приготвяне на инфузията и скорост на инфузията
  + Риск от сериозни инфекции
    - Продуктът не трябва да се прилага при пациенти с активна или подозирана инфекция
    - Продуктът може да намали признаците и симптомите на остра инфекция, като по този начин се забави диагностицирането
  + Риск от хепатотоксичност
    - Трябва да се приложи внимателен подход, когато се обмисля започване на лечение с тоцилизумаб при пациенти с повишени трансаминази ALT или AST над 1,5 х ГГН. Не се препоръчва лечение при пациенти с ALT или AST над 5 x ГГН.
    - При пациенти с РА, ГКА, пЮИА и сЮИА, ALT/AST трябва да се проследяват на всеки 4 до 8 седмици през първите 6 месеца на лечение, последвано от веднъж на всеки 12 седмици след това. Препоръчителните изменения на дозите, включително преустановяване на тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, са според точка 4.2 на КХП.
  + Риск от перфорации на стомашно-чревния тракт, особено при пациенти с анамнеза за дивертикулит или язви на червата
  + Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани лекарствени реакции
  + Информационни пакети за пациента (които ще се дават на пациентите от медицинските специалисти)
  + Препоръки за диагностициране на синдром на активиране на макрофагите при пациенти със сЮИА
  + Препоръки за прекъсвания на приложението при пациенти със сЮИА и пЮИА.

Информационният пакет за медицинската сестра трябва да съдържа следните основни елементи:

* + Предотвратяване на медицински грешки и реакции, свързани с инжектирането/инфузията
    - Приготвяне на инжекцията/инфузията
    - Скорост на инфузията
  + Наблюдение на пациента за реакции, свързани с инжектирането/инфузията
  + Детайли за начина на съобщаване на сериозните нежелани реакции

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

* + Листовка за пациента с указания за употреба при подкожно приложение (напр. линк към уебсайта на ЕМА)
  + Сигнална карта на пациента
* отнасящи се до риска от възникване на инфекции, които могат да станат сериозни, ако не се лекуват, както и предшестващи инфекции, които могат да се появят отново.
* отнасящи се до риска от възникване на дивертикулит като усложнение при пациенти, на които се прилага Avtozma, който може да бъде сериозен, ако не се лекува.
* отнасящи се до риска от възникване на сериозно чернодробно увреждане при пациенти, на които се прилага Avtozma. При пациентите трябва да се проследяват функционалните чернодробни показатели. Пациентите трябва да информират своя лекар незабавно, ако получат признаци и симптоми на чернодробна токсичност, включващи умора, коремна болка и жълтеница.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**

**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

# A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

80 mg/4 ml

1 флакон от 4 ml

4 флакона от 4 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане

Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/001 1 флакон

EU/1/24/1896/002 4 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

200 mg/10 ml

1 флакон от 10 ml

4 флакона от 10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане

Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/003 1 флакон

EU/1/24/1896/004 4 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

400 mg/20 ml

1 флакон от 20 ml

4 флакона от 20 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозна инфузия след разреждане

Разреденият продукт трябва да се използва незабавно.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/005 1 флакон

EU/1/24/1896/006 4 флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

2 предварително напълнени спринцовки

4 предварително напълнени спринцовки

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 30 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/007 1 предварително напълнена спринцовка

EU/1/24/1896/008 4 предварително напълнени спринцовки

EU/1/24/1896/013 2 предварително напълнени спринцовки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (С BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 30 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) предварително напълнени спринцовки (групова опаковка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (БЕЗ BLUE BOX) –Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете спринцовката на стайна температура извън картонената опаковка за 30 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) предварително напълнени спринцовки (групова опаковка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

2 предварително напълнени писалки

4 предварително напълнени писалки

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/010 1 предварително напълнена писалка

EU/1/24/1896/011 4 предварително напълнени писалки

EU/1/24/1896/014 2 предварително напълнени писалки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (С BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Групова опаковка: 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC

SN

NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (БЕЗ BLUE BOX) – Групова опаковка**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

тоцилизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80, вода за инжекции. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

4 предварително напълнени писалки. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно

162 mg/0,9 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Подкожно приложение

Преди употреба прочетете листовката

**СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура извън картонената опаковка за 45 минути преди употреба.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник Да не се замразява.

След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) предварително напълнени писалки (групова опаковка)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

avtozma 162 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Avtozma 20 mg/ml стерилен концентрат

тоцилизумаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

80 mg/4 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Avtozma 20 mg/ml стерилен концентрат

тоцилизумаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

200 mg/10 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Avtozma 20 mg/ml стерилен концентрат

тоцилизумаб

i.v.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

i.v. приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

400 mg/20 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Avtozma 162 mg инжекция

тоцилизумаб

s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

162 mg/0,9 ml

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКT И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Avtozma 162 mg инжекция

тоцилизумаб

s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

ГОДЕН ДО

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

162 mg/0,9 ml

**6. ДРУГО**

# Б. ЛИСТОВКА

**Листовка: информация за потребителя**

**Avtozma 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор**

тоцилизумаб (tocilizumab)

Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
* Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас.
* Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта на пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с Avtozma.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Avtozma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да Ви бъде приложен Avtozma
3. Как се прилага Avtozma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Avtozma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Avtozma и за какво се използва**

Avtozma съдържа активното вещество тоцилизумаб − белтък, произведен от специфични имунни клетки (моноклонално антитяло), което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. Avtozma помага за намаляване на симптоми като болка и подуване на ставите Ви и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че Avtozma забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

* + **Avtozma** **се използва за лечение на възрастни** с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА), автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са подействали достатъчно добре. Avtozma обикновено се прилага в комбинация с метотрексат, но може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.
  + Avtozma може също да се използва за лечение на възрастни, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат, ако те имат тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит.
  + **Avtozma** **се използва също за лечение на деца със сЮИА.** Avtozma се използва при деца на възраст 2 години и по-големи, които имат ***активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)***, възпалително заболяване, което причинява болка и подуване на една или повече стави, както и повишена температура и обрив. Avtozma се използва за подобряване на симптомите на сЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
  + **Avtozma** **се използва за лечение на деца с пЮИА.** Avtozma се използва при деца на възраст 2 години и по-големи с активен ***полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит*** (***пЮИА***), възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване на една или повече стави. Avtozma се използва за подобряване на симптомите на пЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
  + **Avtozma** **се използва за лечение на възрастни и деца на възраст 2 години и по- големи** с тежък или животозастрашаващ **синдром на освобождаване на цитокини (CRS)**, нежелана реакция при пациенти, лекувани с лекарства, съдържащи Т-клетки с химерен антигенен рецептор (CAR), използвани при лечението на някои видове рак.
  + **Avtozma** **се използва за лечение на възрастни** със заболяване, причинено от коронавирус 2019 (COVID-19), които получават системни кортикостероиди и се нуждаят от допълнителен кислород или механична вентилация.

**2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Avtozma**

**Не трябва да Ви се прилага Avtozma**

* + ако сте **алергични** към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в Tочка 6). (Вижте специалните предупреждения в края на тази точка под подзаглавието „Avtozma съдържа полисорбат“)
  + ако имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря или медицинската сестра, които Ви прилагат инфузията.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Avtozma

* + Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замайване, подуване на устните или кожен обрив по време на или след инфузията, тогава трябва да кажете **незабавно на Вашия лекар.**
  + Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** Avtozma може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
  + Уведомете Вашия лекар ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Avtozma. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, апатия, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
  + Уведомете Вашия лекар ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит.** Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
  + Уведомете Вашия лекар ако имате **чернодробно заболяване.** Преди да Ви се приложи Avtozma, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
  + Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с Avtozma освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар ако имате **рак.** Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате Avtozma.
  + Ако имате **проблеми с функционирането на бъбреците** в умерена до тежка степен, ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
* **ако имате постоянно главоболие.**

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да Ви се приложи Avtozma и по време на Вашето лечение, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

**Деца и юноши**

Avtozma не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 2 години.

Уведомете Вашия лекар, ако детето има анамнеза за ***синдром на активиране на макрофагите*** (активиране и неконтролирано увеличаване на броя на специфични кръвни клетки). Вашият лекар ще реши дали въпреки това може да му се приложи Avtozma.

**Други лекарства и Avtozma**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства (или Вашето дете приема, ако е пациент), или наскоро сте приемали такива. Това включва и лекарства, отпускани без рецепта. Avtozma може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар,** ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

* + метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
  + симвастатин или аторвастатин, използвани за понижаване **нивата на холестерола**
  + калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на **повишено кръвно налягане**
  + теофилин, използван за лечение на **астма**
  + варфарин или фенпрокумон, използван за **разреждане на кръвта**
  + фенитоин, използван за лечение на **гърчове**
  + циклоспорин, използван за **потискане на имунната Ви система** по време на органна трансплантация
  + бензодиазепини (напр. темазепам), използван за **облекчаване на тревожност.**

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на тоцилизумаб с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА или пЮИА.

**Бременност, кърмене и фертилитет**

**Avtozma** **не трябва да се използва по време на бременност,** освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал** трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи Avtozma, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали Avtozma преминава в кърмата.

Наличните до момента данни не показват някакъв ефект върху фертилитета от това лечение.

**Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

**Avtozma съдържа полисорбат**

Това лекарство съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

**3. Как се прилага Avtozma**

Това лекарство се отпуска по ограничено лекарско предписание от Вашия лекар.

Avtozma ще **Ви се прилага чрез вливане във вена, от лекар или медицинска сестра.** Те ще разредят разтвора, ще нагласят интравенозната инфузия и ще Ви наблюдават по време на и след лечението.

**Възрастни пациенти с РА**

Обичайната доза Avtozma е 8 mg на kg телесно тегло. В зависимост от това как реагирате на лечението, Вашият лекар може да намали дозата Ви на 4 mg/kg, а след това пак да я повиши до 8 mg/kg, ако е необходимо.

На възрастни Avtozma ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

**Деца със сЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на Avtozma зависи от Вашето тегло.

* Ако тежите по-малко от 30 kg, дозата е **12 mg за всеки килограм телесно тегло**
* Ако тежите 30 kg или повече, дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло**.

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца със сЮИА Avtozma ще се прилага веднъж на всеки 2 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

**Деца с пЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

Обичайната доза на Avtozma зависи от Вашето тегло.

* ако тежите по-малко от 30 kg: дозата е **10 mg за всеки килограм телесно тегло.**
* ако тежите 30 kg или повече: дозата е **8 mg за всеки килограм телесно тегло.**

Дозата се изчислява на базата на телесното Ви тегло при всяко приложение.

На деца с пЮИА, Avtozma ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

**Пациенти с CRS**

Обичайната доза Avtozma е **8 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите 30 kg или повече**.

Дозата е **12 mg за всеки kg телесно тегло, ако тежите под 30 kg**.

Avtozma може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

**Пациенти с COVID-19**

Обичайната доза Avtozma е **8 mg за всеки kg телесно тегло.** Може да бъде необходима втора доза.

**Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Avtozma**

Тъй като Avtozma се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да Ви се приложи твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар.

**Ако сте пропуснали доза от Avtozma**

Тъй като Avtozma се прилага от лекар или медицинска сестра, малко вероятно е да пропуснете доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

**Ако сте спрели употребата на Avtozma**

Не трябва да спирате употребата на Avtozma без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Avtozma може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза Avtozma.

**Възможни сериозни нежелани реакции:** уведомете Вашия лекар незабавно.

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 души*

**Алергични реакции** по време на или след инжектиране:

* + задруднение при дишане, стягане в областта на гръдния кош или прималяване
  + обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно.**

**Признаци на сериозни инфекции:**

* + - повишена температура и втрисане
    - образуване на мехури в устата или по кожата
    - болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 души*

* + - умора
    - коремна болка
    - жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете **незабавно** Вашия лекар**.**

**Много чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат повече от 1 на всеки 10 души*

* + инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
  + високи нива на холестерол в кръвта

**Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 души*

* + белодробна инфекция (пневмония)
  + херпес зостер
  + херпес симплекс на устата, мехури
  + кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
  + обрив и сърбеж, уртикария
  + алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
  + инфекция на окото (конюнктивит)
  + главоболие, замайване, високо кръвно налягане
  + афти в устата, болка в стомаха
  + задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
  + кашлица, задух
  + нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
  + отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
  + повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
  + ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 100 души*

* + дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
  + зачервени, подути (възпалени) участъци в устата
  + високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
  + стомашна язва
  + камъни в бъбреците
  + понижена функция на щитовидната жлеза

**Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 души*

* + синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
  + алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
  + възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

**Много редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 души*

* + нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
  + чернодробна недостатъчност

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции.

Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**Деца със сЮИА**

По принцип, нежеланите реакции при пациенти със сЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: възпаление на носа и гърлото, диария, нисък брой бели кръвни клетки и повишени чернодробни ензими.

**Деца с пЮИА**

По принцип, нежеланите реакции при пациенти с пЮИА са подобни по вид на тези при възрастни с РА. Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често: главоболие, повдигане (гадене) и нисък брой бели кръвни клетки.

**5. Как да съхранявате Avtozma**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2ºC - 8ºC). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, инфузионния разтвор, разреден с 0,9% инжекционен разтвор на натриев хлорид или 0,45% инжекционен разтвор на натриев хлорид, може да се съхранява в хладилник до 1 месец или на стайна температура до 30 °C в продължение на до 48 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Avtozma**

* + Активно вещество: тоцилизумаб.

Всеки флакон от 4 ml съдържа 80 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).

Всеки флакон от 10 ml съдържа 200 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 400 mg тоцилизумаб (20 mg/ml).

* + Други съставки: L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

**Как изглежда Avtozma** **и какво съдържа опаковката**

Avtozma е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до леко опалесцентна, безцветна до бледожълта течност.

Avtozma се доставя във флакони, съдържащи 4 ml, 10 ml и 20 ml концентрат за инфузионен разтвор. Видове опаковки от 1 и 4 флакона. Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

**Притежател на разрешението за употреба**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**Производител**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Франция

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Германия

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Испания

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49(0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

**Посочената по-долу информация е предназначена само за доставчик на медицински грижи:**

**Указания за разреждане преди приложение**

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да бъдат проверявани визуално преди приложение за наличие на частици или промяна на цвета. Трябва да се разреждат само разтвори, които са бистри до леко опалесцентни, безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици. Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да приготвите Avtozma. За инфузионни сакове, изработени от поливинилхлорид (PVC), трябва да се използват инфузионни сакове, които не съдържат ди(2-етилхексил)фталат (несъдържащи DEHP).

**Възрастни пациенти с РА, COVID-19 и CRS (≥ 30 kg)**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (0,4 ml/kg) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

**Употреба при педиатричната популация**

**Пациенти със сЮИА, пЮИА и CRS ≥ 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (**0,4 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 100 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 100 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

**Пациенти със сЮИА и CRS < 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен, апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат **(0,6 ml/kg)** трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

**Пациенти с пЮИА < 30 kg**

При спазване на асептични условия, от 50 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Avtozma концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Avtozma концентрат (**0,5 ml/kg**) трябва да се изтегли от флакона и да се постави в 50 ml инфузионен сак. Това трябва да бъде краен обем от 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Avtozma е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**Листовка: информация за потребителя**

**Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

тоцилизумаб (tocilizumab)

BT_1000x858pxТози лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
* Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с Avtozma.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Avtozmaи за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Avtozma
3. Как да използвате Avtozma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Avtozma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

**1. Какво представлява Avtozma и за какво се използва**

Avtozma съдържа активното вещество тоцилизумаб − моноклонално антитяло, което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. Avtozma се използва за лечение на:

* **възрастни с активен ревматоиден артрит (РА) в умерена до тежка степен,** автоимунно заболяване, ако предишните лечения не са подействали достатъчно добре.
  + **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

Avtozma помага за намаляване на симптоми на РА като болка и подуване на ставите и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че Avtozma забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Avtozma обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. Avtozma обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

* + **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит** (**ГКА**), предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

Avtozma може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намаляването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на Avtozma към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

* + **деца и юноши на възраст 1 и повече години с активен системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА),** възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

Avtozma се използва за подобрение на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

* + **деца и юноши на възраст 2 години и по-големи с активен *полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит*** (***пЮИА***). Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

Avtozma се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Avtozma**

**Не използвайте Avtozma**

* + ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). (Вижте специалните предупреждения в края на тази точка с подзаглавие „Avtozma съдържа полисорбат“)
  + ако Вие или детето пациент, за което се грижите, имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте Avtozma.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Avtozma.

* + Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замайване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, трябва да кажете **незабавно на Вашия лекар.**
  + Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на Avtozma, не прилагайте следващата доза, преди да сте информирали Вашия лекар И той Ви е казал да приложите следващата доза.
  + Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** Avtozma може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
  + Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Avtozma. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпадналост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
  + Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит.** Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **чернодробно заболяване.** Преди да Ви се приложи Avtozma, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
  + Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран** (възрастен или дете), или се планира ваксинация. При всички пациенти, особено при децата, трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с Avtozma. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **рак.** Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате Avtozma.
  + Ако имате умерени до тежки **проблеми с бъбречната функция,** ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
  + Ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да получите Avtozma, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

**Деца и юноши**

Avtozma за подкожно приложение не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 1 година. Avtozma не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за ***синдром на активиране на макрофагите*** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи Avtozma.

**Други лекарства и Avtozma**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Avtozma може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар,** ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

* + метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
  + симвастатин или аторвастатин, използвани за понижаване нивата на холестерола
  + калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на повишено кръвно налягане
  + теофилин, използван за лечение на астма
  + варфарин или фенпрокумон, използван за разреждане на кръвта
  + фенитоин, използван за лечение на гърчове
  + циклоспорин, използван за потискане на имунната Ви система по време на органна трансплантация
  + бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на тоцилизумаб с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

**Бременност, кърмене и фертилитет**

**Avtozma не трябва да се използва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал трябва** да използват ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи Avtozma, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали Avtozma преминава в кърмата.

**Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

**Avtozma съдържа полисорбат**

Това лекарство съдържа 0,5 mg полисорбат 80 във всеки ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

**3. Как се прилага Avtozma**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Лечението ще бъде предписано и започнато от доставчик на медицински грижи с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

**Препоръчителната доза**

Дозата за възрастни с РА, сЮИА и ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж седмично.

**Деца и юноши със сЮИА (на възраст 1 и повече години)**

**Обичайната доза на Avtozmaзависи от теглото на пациента.**

* + Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на всеки 2 седмици.
  + Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж седмично.

**Деца и юноши с пЮИА (на възраст 2 години и по-големи)**

**Обичайната доза на Avtozmaзависи от теглото на пациента.**

* + Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 3 седмици.**
  + Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), **веднъж на 2 седмици.**

Avtozma се прилага чрез инжекция под кожата *(подкожно)*. В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с Avtozma. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с Avtozma. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате Avtozma сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират Avtozma на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами, напр. като деца.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на детето-пациент, за което се грижите. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение”.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Avtozma**

Тъй като Avtozma се прилага в една предварително напълнена спринцовка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**Ако възрастен с РА или ГКА, или дете или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва Avtozma точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

* + Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
  + Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж на 2 седмици, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
  + Ако сте пропуснали дозата си с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате Avtozma, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

**Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва Avtozma точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

* + Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
  + Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате Avtozma, обадете се на лекаря или на фармацевт.

**Ако сте спрели употребата на Avtozma**

Не трябва да спирате употребата на Avtozma без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Avtozma може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат 3 месеца или повече след последната Ви доза Avtozma.

**Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.**

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 души*

**Алергични реакции** по време или след инжектиране:

* + задруднение при дишане, стягане в областта на гръдния кош или прималяване
  + обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно.**

**Признаци на сериозни инфекции:**

* + повишена температура и втрисане
  + образуване на мехури в устата или по кожата
  + болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 души*

* + умора
  + коремна болка
  + жълтеница (жълто оцветяване на кожата или очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **възможно най-скоро.**

**Много чести нежелани реакции**:

*Те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти*

* + инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
  + високи нива на мастите (*холестерол*) в кръвта
  + реакции на мястото на инжектиране

**Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 10 пациенти*

* + белодробна инфекция (пневмония)
  + херпес зостер
  + херпес симплекс на устата, мехури
  + кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
  + обрив и сърбеж, уртикария
  + алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
  + инфекция на окото (конюнктивит)
  + главоболие, замайване, високо кръвно налягане
  + афти в устата, болка в стомаха
  + задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
  + кашлица, задух
  + нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
  + отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
  + повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
  + ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 100 пациенти*

* + дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
  + зачервени, подути участъци в устата
  + високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
  + стомашна язва
  + камъни в бъбреците
  + намалена функция на щитовидната жлеза

**Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 пациенти*

* + синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
  + алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
  + възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

**Много редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 пациенти*

* + нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
  + чернодробна недостатъчност

**Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА**

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Avtozma**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и картонената опаковка, след ГОДЕН ДО и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2ºC – 8ºC). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до жълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Спринцовката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 5 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва до 5 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

Ако след вкарване на иглата не можете да натиснете буталото, трябва да изхвърлите предварително напълнената спринцовка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена спринцовка.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Avtozma**

* + Активното вещество е тоцилизумаб.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.

* + Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

**Как изглежда Avtozma и какво съдържа опаковката**

Avtozma е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до жълт.

Avtozma се доставя в предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Avtozma предварително напълнена спринцовка за употреба от пациенти се предлага в опаковки, съдържащи:

* 1 предварително напълнена спринцовка
* 2 предварително напълнени спринцовки
* 4 предварително напълнени спринцовки
* 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени спринцовки (групови опаковки)

**Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.**

**Притежател на разрешението за употреба**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**Производител**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Франция

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Германия

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Испания

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

**7. Указания за употреба**

Прочетете и спазвайте указанията за употреба, които се предоставят с Вашата Avtozma предварително напълнена спринцовка, преди да започнете да я използвате и всеки път когато получите нова. Възможно е да има нова информация. Преди да използвате Avtozma, Вашият доставчик на медицински грижи трябва да Ви покаже правилния начин за използването ѝ.

**Важна информация**

* + - **Не** сваляйте капачката на предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате Avtozma.
    - **Не се опитвайте да разглобявате предварително напълнената спринцовка по всяко време.**
    - Никога **не** използвайте повторноедна и съща спринцовка.
    - **Не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.
    - **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната или повредена.
    - **Съвет към пациента относно реакции на свръхчувствителност (или анафилаксия):** Ако развиете симптоми като, но не само, кожен обрив, сърбеж, втрисане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, болка в гърдите, хрипове, затруднено дишане или преглъщане, или чувство на замайване, или прималяване по всяко време, когато не сте в клиниката по време на или след поставяне на инжекция, трябва незабавно да потърсите спешна медицинска помощ.

**Съхранение на Avtozma**

* Съхранявайте неизползваната предварително напълнена спринцовка в оригиналната картонена опаковка в хладилник при температура 2°C до 8ºC. **Да не се** замразява.
* След като се извади от хладилника, Avtozma може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска. Ако не се използва в рамките на 3 седмици, Avtozma трябва да се изхвърли.
* Пазете предварително напълнената спринцовка от директна слънчева светлина.
* **Не** изваждайте предварително напълнената спринцовка от оригиналната ѝ картонена опаковка по време на съхранение.
* **Не** оставяйте предварително напълнената спринцовка без надзор.
* Съхранявайте предварително напълнената спринцовка на място, недостъпно за деца. Съдържа малки частици.

**Части на предварително напълнената спринцовка (вижте фигура А).**

텍스트, 도표이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Бяло място за хващане**

**Прозорче за наблюдение**

**Предпазител на иглата**

**След употреба**

**Преди употреба**

**Оранжево бутало**

**Капачка**

**Игла**

**Лекарство**

**Игла**

**Фигура A**

**Подготовка за инжектиране**

|  |  |
| --- | --- |
| **Фигура Б**  Картонена опаковка, съдържаща предварително напълнена спринцовка  Парче памук или марля и напоен със спирт тампон  Лепенка  Съд за изхвърляне на остри предмети | 1. **Съберете консумативите за инжекцията.** 2. Подгответе чиста, равна повърхност като маса или плот в добре осветено помещение. 3. Извадете картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената спринцовка, от хладилника. 4. Уверете се, че разполагате със следните консумативи (вижте **фигура Б**):   - Картонена опаковка, съдържаща Avtozma предварително напълнена спринцовка  **В картонената опаковка не са включени:**  - Памучен тампон или марля  - Лепенка  - Контейнер за изхвърляне на остри предмети  - Напоен със спирт тампон |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Годен до: ММ ГГГГ**  **Годен до: ММ ГГГГ**  **Фигура В** | 1. **Огледайте картонената опаковка** 2. Огледайте картонената опаковка и се уверете, че разполагате с правилното лекарство и количество на активното вещество. (Avtozma) 3. Проверете срока на годност върху картонената опаковка, за да се уверите, че не е изтекъл.  * **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. * **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако картонената опаковка изглежда отваряна или повредена, когато я отваряте за първи път, и проверете дали е правилно запечатана. |
| 스케치, 그림, 공구, 상징이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **ГОДЕН ДО: MM ГГГГ**  **Фигура Г** | 1. **Огледайте предварително напълнената спринцовка.** 2. Отворете картонената опаковка и извадете 1 предварително напълнена еднодозова спринцовка от опаковката. Върнете всички останали предварително напълнени спринцовки Avtozma в картонената опаковка в хладилника. 3. Проверете срока на годност на предварително напълнената спринцовка Avtozma (**вижте фигура Г**).  * **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако срокът на годност е изтекъл. Ако срокът на годност е изтекъл, изхвърлете безопасно предварително напълнената спринцовка в Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нов.  1. Проверете предварително напълнената спринцовка, за да се уверите, че не е повредена и няма признаци на теч.  * **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната, повредена или тече. |
| 공구, 시계, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **30  минути**  **30  minutes**  **Фигура Д** | 1. **Изчакайте 30 минути.** 2. Оставете предварително напълнената спринцовка извън картонената опаковка на стайна температура от 18°C до 28°C за 30 минути, за да се затопли (вижте **Фигура Д**).  * **Не** затопляйте предварително напълнената спринцовка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна. * **Не** оставяйте предварително напълнената спринцовка на директна слънчева светлина. * **Не** сваляйте капачката, докато оставяте предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура. * Ако предварително напълнената спринцовка не достигне стайна температура, това може да причини дискомфорт и да затрудни натискането на буталото. |
| 스케치, 그림, 검, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура E** | 1. **Огледайте лекарството.** 2. Дръжте Avtozma с насочена надолу капачка. 3. Огледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра и безцветна до бледожълта, и че не съдържа частици или люспи (вижте **фигура Е**).  * **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е с променен цвят, мътна или има частици или люспи в нея. Изхвърлете безопасно предварително напълнената спринцовка в съд за изхвърляне на остри предмети и използвайте нов. * Наличието на въздушни мехурчета е нормално. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Ж** | 1. **Измийте ръцете си.** 2. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете грижливо (вижте **фигура Ж**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура З**  **Самоинжектиране, полагащо грижи лице и МС**  **САМО за полагащо грижи лице и МС** | 1. **Изберете подподящо място на инжектиране (вижте фигура З).** 2. Можете да поставите инжекцията във  * Предната част на бедрата * Корема, с изключение на областта на разстояние 5 cm около пъпа. * Външната част на горната част на ръката (само ако сте полагащо грижи лице или доставчик на медицински грижи . * **Не** инжектирайте сами в горната част на ръката. * Избирайте различно място за инжектиране за всяка нова инжекция най-малко на разстояние 2,5 cm от последното място на инжектиране. * **Не** инжектирайте в бенки, белези, синини или места, където кожата е болезнена, зачервена или втвърдена. * **Не** инжектирайте през дрехите. |
| 스케치, 라인 아트, 클립아트, 그림이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура И** | 1. **Почистете мястото на инжектиране.** 2. Избършете мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и го оставете да изсъхне за около 10 секунди (вижте **фигура И**). Това ще намали шанса от развитие на инфекция.  * **Не** докосвайте мястото на инжектиране отново преди поставянето на инжекцията. * **Не** сушете със сешоар и не духайте върху почистената област. |

**Поставяне на инжекцията**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Й** | 1. **Свалете капачката.** 2. Дръжте предварително напълнената спринцовка за цилиндъра на спринцовката с едната ръка (вижте **фигура Й**).   *Забележка*: Ако не можете да свалите капачката, трябва да помолите полагащото грижи лице за помощ или да се свържете с Вашия доставчик на медицински грижи.   * **Не** дръжте буталото, докато сваляте капачката. * Възможно е да видите капка течност на върха на иглата. Това е нормално. * Ако предварително напълнената спринцовка не се използва в рамките на 5 минути след сваляне на капачката на иглата, предварително напълнената спринцовка трябва да се изхвърли в устойчив на пробиване съд и да се използва нова предварително напълнена спринцовка.  1. Изхвърлете веднага капачката във Вашия съд за изхвърляне на остри предмети (вижте **стоъпка 14** и „**Изхвърляне на предварително напълнената спринцовка**“и **фигура Н**)  * **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената спринцовка. * **Не** докосвайте предпазителя на иглата на върха на предварително напълнената спринцовка, за да избегнете случайно нараняване от убождане с иглата. |
| 그림, 스케치, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **ОК**  **ИЛИ**  **Фигура K**  **45°**  **90°**  **90°**  **45°**  **ОК** | 1. **Въведете предварително напълнената спринцовка в мястото на инжектиране.** 2. Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране с едната ръка.   *Забележка*: Захващането на кожата е важно, за да сте сигурни, че инжектирате под кожата (в мастна тъкан), а не по-надълбоко (в мускул).   * **Не** натискайте буталото по което и да е време.  1. С бързо движение, подобно на хвърляне на стреличка, въведете изцяло иглата в кожната гънка под ъгъл от 45 до 90 градуса (вижте **фигура K**).   *Забележка*: важно е да използвате правилния ъгъл, за да сте сигурни, че лекарството е доставено под кожата (в мастна тъкан), иначе инжектирането може да е болезнено и лекарството е възможно да не действа.   * **Не** докосвайте буталото, докато въвеждате иглата в кожата. |
| 그림, 클립아트, 스케치, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Л** | 1. **Поставяне на инжекцията.** 2. След като въведете иглата, отпуснете гънката. 3. Бавно натиснете буталото изцяло надолу, докато не инжектирате пълната доза на лекарството и спринцовката се изпразни (вижте **фигура Л**).  * Ако буталото не може да се натисне, изхвърлете предварително напълнената спринцовка и използвайте нова предварително напълнена спринцовка. * **Не** променяйте позицията на предварително напълнената спринцовка след започване на инжектирането. * Ако буталото не е натиснато изцяло надолу, предпазителят на иглата няма да се удължи и да покрие иглата при изваждането ѝ. * Ако иглата не бъде покрита, преминете внимателно към изхвърляне на спринцовката (вижте стъпка **14. Изхвърляне на предварително напълнената спринцовка**). |
| 스케치, 그림, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура M** | 1. **Изваждане на предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране.** 2. След изпразването на предварително напълнената спринцовка извадете иглата от мястото на инжектиране и освободете буталото, докато цялата игла не бъде покрита от предпазителя (вижте **фигура M**).  * Възможно е да възникне известно кървене (вижте стъпка **13. Грижа за мястото на инжектиране**. * При контакт на кожата с лекарството измийте областта на допир с лекарството с вода. * **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка. |

**След инжектиране**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Грижа за мястото на инжектиране.** 2. Ако възникне слабо кървене, третирайте мястото на инжектиране чрез леко притискане с памучен тампон или марля без да разтърквате и поставете лепенка, ако е необходимо.  * **Не** разтърквайте мястото на инжектиране. | |
| 스케치, 그림, 아동 미술, 예술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Н** | 1. **Изхвърляне на предварително напълнената спринцовка.** 2. Поставете предварително напълнената спринцовка във Вашия съд за изхвърляне на остри предмети веднага след употребата им (вижте **фигура Н)**.   *Забележка*: Ако друго лице Ви поставя инжекцията, това лице също трябва да внимава при изваждането на предварително напълнената спринцовка и изхвърлянето ѝ, за да се предотврати случайно нараняване от убождане с иглата и предаване на инфекция.   * **Не** използвайте повторно предварително напълнената спринцовка. * **Не** поставяйте обратно капачката на предварително напълнената спринцовка. * **Не** изхвърляйте Вашия съд за изхвърляне на остри предмети в битовите отпадъци. * **Не** рециклирайте Вашия съд за изхвърляне на остри предмети. * Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Avtozma и съда за изхвърляне на остри предмети на място, недостъпно за деца.   Изхвърлете пълния съд според инструкциите на Вашия доставчик на медицински грижи или фармацевт. Ако нямате съд за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински съд, който се затваря и е устойчив на пробиване. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. |
| 1. **Запишете поставянето на инжекцията.** 2. Запишете датата, часа и специфичната част на тялото, където сте си поставили инжекцията. | |

**Листовка: информация за потребителя**

**Avtozma 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка**

тоцилизумаб (tocilizumab)

BT_1000x858pxТози лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

* Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
* Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
* Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
* Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Освен тази листовка ще Ви бъде дадена **Сигнална карта за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с Avtozma.

**Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Avtozma и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Avtozma
3. Как да използвате Avtozma
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Avtozma
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

**1. Какво представлява Avtozma и за какво се използва**

Avtozma съдържа активното вещество тоцилизумаб − моноклонално антитяло, което блокира действието на специфичен белтък (цитокин), наречен интерлевкин-6. Този белтък участва във възпалителните процеси в организма и неговото блокиране може да намали възпалението във Вашия организъм. Avtozma се използва за лечение на:

* **възрастни с активен ревматоиден артрит (РА) в умерена до тежка степен,** автоимунно заболяване, ако предишните лечения не са подействали достатъчно добре.
  + **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

Avtozma помага за намаляване на симптоми на РА като болка и подуване на ставите и може също така да подобри изпълнението на ежедневните Ви задачи. Доказано е, че Avtozma забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Avtozma обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. Avtozma обаче може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.

* + **възрастни със заболяване на артериите, наречено гигантоклетъчен артериит** (**ГКА**), предизвикано от възпаление на най-големите артерии в организма, особено тези, които кръвоснабдяват главата и шията. Симптомите включват главоболие, умора и болка в челюстите. Ефектите може да включват инсулти и слепота.

Avtozma може да намали болката и отока на артериите и вените в главата, шията и ръцете Ви.

ГКА често се лекува с лекарства, наречени стероиди. Те обикновено са ефективни, но могат да имат нежелани ефекти, ако продължително време се използват във високи дози. Намаляването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на Avtozma към лечението означава, че стероидите може да се използват по-кратко време при запазен контрол на ГКА.

* + **деца и юноши на възраст 12 и повече години с активен *системен ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА)*,** възпалително заболяване, което причинява болка и отичане на една или повече стави, както и повишена температура и обрив.

Avtozma се използва за подобрение на симптомите на сЮИА. Той може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

* + **деца и юноши на възраст 12 години и по-големи с активен *полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит*** (***пЮИА***). Това е възпалително заболяване, което предизвиква болка и подуване в една или повече стави.

Avtozma се използва за подобряване на симптомите на пЮИА. Може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

**2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Avtozma**

**Не използвайте Avtozma**

* + ако Вие или детето пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). (Вижте специалните предупреждения в края на тази точка с подзаглавие „Avtozma съдържа полисорбат“)
  + ако Вие или детето пациент, за което се грижите, имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте Avtozma.

**Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Avtozma

* + Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замайване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, трябва да кажете **незабавно на Вашия лекар.**
  + Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на Avtozma, не прилагайте следващата доза, преди да сте информирали Вашия лекар И той Ви е казал да приложите следващата доза.
  + Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** Avtozma може да намали способността на организма Ви да се справя с инфекциите и може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от получаване на нова инфекция.
  + Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **туберкулоза**. Вашият лекар ще провери за признаци и симптоми на туберкулоза, преди да започнете лечение с Avtozma. Ако по време на или след терапия се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпадналост, леко повишена температура) или някаква друга инфекция, незабавно кажете на Вашия лекар.
  + Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **язва на стомашно-чревния тракт** или **дивертикулит.** Симптомите включват коремна болка и необясними промени на обичайната функция на червата с повишена температура.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **чернодробно заболяване.** Преди да Ви се приложи Avtozma, Вашият лекар може да направи изследване на кръвта, за да определи чернодробната Ви функция.
  + Уведомете Вашия лекар, **ако някой пациент наскоро е бил ваксиниран**, или се планира ваксинация. При всички пациенти трябва да бъдат направени всички имунизации преди започване на лечение с Avtozma. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **рак.** Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Avtozma.
  + Уведомете Вашия лекар, ако имате **рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване**, например повишено кръвно налягане и повишени нива на холестерола. Тези фактори трябва да се проследяват, докато получавате Avtozma.
  + Ако имате умерени до тежки **проблеми с бъбречната функция,** ще бъдете под наблюдението на Вашия лекар.
  + Ако имате **постоянно главоболие**.

Вашият лекар ще направи изследвания на кръвта Ви, преди да получите Avtozma, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

**Деца и юноши**

Avtozma предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години. Avtozma не трябва да се прилага на деца със сЮИА, които тежат под 10 kg.

Ако дете има анамнеза за ***синдром на активиране на макрофагите*** (активиране и неконтролирано разрастване на специфични кръвни клетки), кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще трябва да реши дали все пак да му се приложи Avtozma.

**Други лекарства и Avtozma**

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Avtozma може да повлияе действието на някои лекарства и тяхната доза може да е необходимо да се коригира. **Кажете на Вашия лекар,** ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

* + метилпреднизолон, дексаметазон, използвани за намаляване на възпаление
  + симвастатин или аторвастатин, използван за понижаване нивата на холестерола
  + калциеви антагонисти (напр. амлодипин), използвани за лечение на повишено кръвно налягане
  + теофилин, използван за лечение на астма
  + варфарин или фенпрокумон, използван за разреждане на кръвта
  + фенитоин, използван за лечение на гърчове
  + циклоспорин, използван за потискане на имунната Ви система по време на органна трансплантация
  + бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на тоцилизумаб с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

**Бременност, кърмене и фертилитет**

**Avtozma** **не трябва да се използва по време на бременност** освен в случай на категорична необходимост. Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

**Жени с детероден потенциал трябва** да използват ефективна контрацепция по време на и до

3 месеца след лечението.

**Ако трябва да Ви се приложи Avtozma, спрете кърменето** и се посъветвайте с Вашия лекар. Изчакайте най-малко 3 месеца от последното Ви лечение, преди да започнете да кърмите. Не е известно дали Avtozma преминава в кърмата.

**Шофиране и работа с машини**

Това лекарство може да предизвика замайване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

**Avtozma съдържа полисорбат**

Това лекарство съдържа 0,2 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

**3. Как се прилага Avtozma**

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Лечението ще бъде предписано и започнато от доставчик на медицински грижи с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

**Препоръчителната доза**

Дозата за възрастни с РА или ГКА е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена веднъж седмично.

**Деца и юноши със сЮИА (на възраст 12 и повече години)**

**Обичайната доза на Avtozma зависи от теглото на пациента.**

* + Ако пациентът тежи **под 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж на всеки 2 седмици.
  + Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж седмично.

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12- годишна възраст.

**Деца и юноши с пЮИА (на възраст 12 и повече години)**

**Обичайната доза на Avtozma зависи от теглото на пациента.**

* + Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 3 седмици.**
  + Ако пациентът тежи **30 kg или повече**: дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), **веднъж на 2 седмици.**

Предварително напълнената писалка не трябва да се използва за лечение на деца под 12- годишна възраст.

Avtozma се прилага чрез инжекция под кожата *(подкожно)*. В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с Avtozma. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с Avtozma. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате Avtozma сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират Avtozma на пациенти, които не могат да си поставят инжекцията сами.

Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси относно поставяне на инжекцията на себе си или на подрастващия пациент, за когото се грижите. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение”.

**Ако сте използвали повече от необходимата доза Avtozma**

Тъй като Avtozma се прилага в една предварително напълнена писалка, малко вероятно е да получите твърде висока доза. Ако обаче сте притеснени, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**Ако възрастен с РА или ГКА, или юноша със сЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва Avtozma точно както е предписал Вашият лекар. Следете за следващата си доза.

* + Ако сте пропуснали седмичната си доза в рамките на 7 дни, приложете дозата си на следващия планиран ден.
  + Ако сте пропуснали дозата, която трябва да прилагате веднъж на 2 седмици, в рамките на 7 дни, инжектирайте си доза веднага щом си спомните и приложете следващата си доза в обичайно планираното време.
  + Ако сте пропуснали дозата си с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате Avtozma, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

**Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза**

Много е важно да се използва Avtozma точно както е предписал лекарят. Следете за следващата доза.

* + Ако дозата се пропусне в рамките на 7 дни, инжектирайте доза веднага щом се сетите и приложете следващата доза в обичайно планираното време.
  + Ако дозата се пропусне с повече от 7 дни, или не сте сигурни кога да инжектирате Avtozma, обадете се на лекаря или на фармацевт.

**Ако сте спрели употребата на Avtozma**

Не трябва да спирате употребата на Avtozma без да сте обсъдили това най-напред с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

**4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, Avtozma може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат 3 месеца или повече след последната Ви доза Avtozma.

**Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.**

*Те са чести: може да засегнат до 1 на всеки 10 души*

**Алергични реакции** по време или след инжектиране:

* + затруднение при дишане, стягане в областта на гръдния кош или прималяване
  + обрив, сърбеж, копривна треска, подуване на устните, езика или лицето

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **незабавно.**

**Признаци на сериозни инфекции:**

* + повишена температура и втрисане
  + образуване на мехури в устата или по кожата
  + болка в стомаха

**Признаци и симптоми на чернодробна токсичност:**

*Може да засегнат до 1 на всеки 1000 души*

* + умора
  + коремна болка
  + жълтеница (жълто оцветяване на кожата и очите)

Ако забележите някои от тях, уведомете Вашия лекар **възможно най-скоро.**

**Много чести нежелани реакции**:

*Те може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти*

* + инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
  + високи нива на мастите (*холестерол*) в кръвта
  + реакции на мястото на инжектиране

**Чести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 10 пациенти*

* + белодробна инфекция (пневмония)
  + херпес зостер
  + херпес симплекс на устата, мехури
  + кожна инфекция (целулит), понякога с повишена температура и втрисане
  + обрив и сърбеж, уртикария
  + алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
  + инфекция на окото (конюнктивит)
  + главоболие, замайване, високо кръвно налягане
  + афти в устата, болка в стомаха
  + задръжка на течности (оток) в долните крайници, увеличаване на теглото
  + кашлица, задух
  + нисък брой на белите кръвни клетки, доказан чрез изследване на кръвта (неутропения, левкопения)
  + отклонения във функционалните чернодробни показатели (повишени трансаминази)
  + повишен билирубин, доказан чрез изследване на кръвта
  + ниски нива на фибриноген в кръвта (белтък, участващ в съсирването на кръвта)

**Нечести нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на 100 пациенти*

* + дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)
  + зачервени, подути участъци в устата
  + високи нива на мастите в кръвта (триглицериди)
  + стомашна язва
  + камъни в бъбреците
  + намалена функция на щитовидната жлеза

**Редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 1000 пациенти*

* + синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
  + алергични реакции, които може да причинят смърт (анафилаксия)
  + възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

**Много редки нежелани реакции:**

*Те може да засегнат до 1 на всеки 10 000 пациенти*

* + нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
  + чернодробна недостатъчност

**Нежелани реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА**

Нежеланите реакции при деца и юноши със сЮИА или пЮИА обикновено са подобни на тези при възрастните. Някои нежелани реакции се наблюдават по-често при деца и юноши: възпаление на носа и гърлото, главоболие, позиви за повръщане (гадене) и по-нисък брой бели кръвни клетки.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате Avtozma**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на предварително напълнената писалка и картонената опаковка, след “ГОДЕН ДО” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2ºC – 8ºC). Да не се замразява. След като се извади от хладилника, предварително напълнената писалка може да се съхранява до 3 седмици при температура 30°C или по-ниска.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина и влага.

Не използвайте това лекарство, ако е мътно или съдържа частици, ако е с друг цвят, освен безцветен до жълт, или ако някоя част от предварително напълнената писалка изглежда повредена.

Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне до 3 минути, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва до 3 минути след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на предпазителя на иглата оранжевият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. **Не се** опитвайте да използвате наново предварително напълнената писалка. Предварително напълнената писалка е блокирала и иглата се намира вътре в предпазителя при опит за повторното ѝ използване. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия доставчик на медицински грижи за помощ.

**6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

**Какво съдържа Avtozma**

* + Активното вещество е тоцилизумаб.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.

* + Другите съставки са L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, L-треонин, L-метионин, полисорбат 80 и вода за инжекции.

**Как изглежда Avtozma и какво съдържа опаковката**

Avtozma е инжекционен разтвор. Разтворът е безцветен до жълт.

Avtozma се доставя в предварително напълнена писалка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Avtozma предварително напълнена писалка за употреба от пациенти се предлага в опаковки, съдържащи:

* + 1 предварително напълнена писалка
  + 2 предварително напълнени писалки
  + 4 предварително напълнени писалки
  + 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки (групови опаковки)

**Не всички видовe опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.**

**Притежател на разрешението за употреба**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Унгария

**Производител**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Франция

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Германия

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Испания

За допълнителна информация относно това лекарствo, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  [BEinfo@celltrionhc.com](mailto:BEinfo@celltrionhc.com) |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  [infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com) | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарствo е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/.>

**7. Указания за употреба**

Прочетете и спазвайте указаниятаза употреба, които се предоставят с Вашата Avtozma предварително напълнена писалка, преди да започнете да я използвате и всеки път когато получите нова повторно пълнене. Възможно е да има нова информация. Преди да използвате Avtozma, Вашият доставчик на медицински грижи трябва да Ви покаже правилния начин за използването ѝ.

**Важна информация**

* + - **Не** сваляйте капачката на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате Avtozma.
    - **Не** се опитвайте да разглобявате предварително напълнената писалка по всяко време.
    - Никога **не** използвайте повторноедна и съща писалка.
    - **Не** разклащайте предварително напълнената писалка.
    - **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпусната или повредена.
    - **Съвет към пациента относно реакции на свръхчувствителност (или анафилаксия):** Ако развиете симптоми като, но не само, кожен обрив, сърбеж, втрисане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, болка в гърдите, хрипове, затруднено дишане или преглъщане, или чувство на замайване, или прималяване по всяко време, когато не сте в клиниката по време на или след поставяне на инжекция, трябва незабавно да потърсите спешна медицинска помощ.

**Съхранение на Avtozma**

* Съхранявайте неизползваната предварително напълнена писалка в оригиналната картонена опаковка в хладилник при температура 2°C до 8ºC. **Да не се** замразява.
* След като се извади от хладилника, Avtozma може да се съхранява до 4 седмици при температура 30°C или по-ниска. Ако не се използва в рамките на 3 седмици, Avtozma трябва да се изхвърли.
* Пазете предварително напълнената писалка от директна слънчева светлина.
* **Не** изваждайте предварително напълнената писалка от оригиналната ѝ картонена опаковка по време на съхранение.
* **Не** оставяйте предварително напълнената писалка без надзор.
* Съхранявайте предварително напълнената писалка на място, недостъпно за деца. Съдържа малки части.

**Части на предварително напълнената писалка Avtozma (вижте фигура А).**

**Преди употреба**

**След употреба**

Цилин

дър

Прозорче

Син предпазител на иглата (иглата е вътре)

Оранжева капачка

Срок на годност

Оранжев индикатор **„инжектирането е приключено“**

Син предпазител   
на иглата (фиксиран и иглата е вътре)

텍스트, 스크린샷, 도표, 디자인이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Фигура A**

**Подготовка за инжектиране**

|  |  |
| --- | --- |
| **Фигура Б**  Парче памук/марля и напоен със спирт тампон  Съд за изхвърляне на остри предмети  Картонена опаковка, съдържаща Avtozma предварително напълнена писалка  Лепенка | 1. **Съберете консумативите за инжекцията.** 2. Подгответе чиста, равна повърхност като маса или плот в добре осветено помещение. 3. Извадете картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената писалка, от хладилника. 4. Уверете се, че разполагате със следните консумативи (вижте **фигура Б**):   - Картонена опаковка, съдържаща Avtozma предварително напълнена писалка  **В картонената опаковка не са включени:**  - Памучен тампон или марля  - Лепенка  - Съд за изхвърляне на остри предмети  - Напоен със спирт тампон |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Фигура В**  **Годен до: ММ ГГГГ**  **Годен до: ММ ГГГГ** | 1. **Огледайте картонената опаковка** 2. Огледайте картонената опаковка и се уверете, че разполагате с правилното лекарство и количество на активното вещество. (Avtozma) 3. Проверете срока на годност върху картонената опаковка, за да се уверите, че не е изтекъл.  * **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл. * Ако отваряте картонената опаковка за първи път, проверете, за да се уверите, че е правилно запечатана. * **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако картонената опаковка изглежда отваряна или повредена |
| 휴대 전화, 스케치, 드라이브, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Г**  **ГОДЕН ДО: MM ГГГГ** | 1. **Огледайте предварително напълнената писалка.** 2. Отворете картонената опаковка и извадете една предварително напълнена писалка с еднократна доза от опаковката. Върнете всички останали предварително напълнени писалки Avtozma в картонената опаковка в хладилника. 3. Проверете срока на годност на предварително напълнената писалка Avtozma (**вижте фигура Г**).  * **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако срокът на годност е изтекъл. Ако срокът на годност е изтекъл, изхвърлете безопасно предварително напълнената писалка в Вашия контейнер за изхвърляне на остри предмети и вземете нов.  1. Проверете предварително напълнената писалка, за да се уверите, че не е повредена и няма признаци на теч.  * **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако е била изпусната, повредена е или тече.   *Забележка*: Наличието на малък процеп между оранжевата капачка и корпуса на устройството за инжектиране е нормален. |
| 텍스트, 스크린샷, 원, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Д**  **45  минути** | 1. **Изчакайте 45 минути.** 2. Оставете предварително напълнената писалка извън картонената опаковка на стайна температура от 18°C до 28°C за 45 минути, за да се затопли (вижте **Фигура Д**).  * **Не** затопляйте предварително напълнената писалка с помощта на източници на топлина като гореща вода или микровълнова фурна. * **Не** оставяйте предварително напълнената писалка на директна слънчева светлина. * **Не** сваляйте капачката, докато оставяте предварително напълнената писалка да достигне стайна температура. * Ако предварително напълнената писалка не достигне стайна температура, това може да причини дискомфорт. |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Е** | 1. **Огледайте лекарството.** 2. Дръжте Avtozma с насочена надолу капачка. 3. Огледайте лекарството и се уверете, че течността е бистра до леко опалесцентна и безцветна до жълта, и че не съдържа частици или люспи (вижте **фигура Е**).  * **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако течността е с променен цвят, мътна или има частици или люспи в нея. Изхвърлете безопасно предварително напълнената писалка в съд за изхвърляне на остри предмети и използвайте нов. * Наличието на въздушни мехурчета е нормално. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Ж** | 1. **Измийте ръцете си.** 2. Измийте ръцете си със сапун и вода и ги подсушете грижливо (вижте **фигура Ж**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 텍스트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура 3**  **Самоинжектиране, полагащо грижи лице и МС**  **САМО за полагащо грижи лице и МС** | 1. **Изберете подподящо място на инжектиране (вижте фигура З).** 2. Можете да инжектирате във  * Предната част на бедрата * Корема, с изключение на областта на разстояние 5 cm около пъпа. * Външната част на горната част на ръката (само ако сте полагащо грижи лице или доставчик на медицински грижи. * **Не** инжектирайте сами в горната част на ръката. * Избирайте различно място за инжектиране за всяка нова инжекция най-малко на разстояние 2,5 cmот последното място на инжектиране. * **Не** инжектирайте в бенки, белези, синини или места, където кожата е болезнена, зачервена или втвърдена. |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура И** | 1. **Почистете мястото на инжектиране.** 2. Избършете мястото на инжектиране с напоен със спирт тампон и го оставете да изсъхне на въздух (вижте **фигура И**). Това ще намали шанса от развитие на инфекция.  * **Не** докосвайте мястото на инжектиране отново преди поставянето на инжекцията. * **Не** сушете със сешоар и не духайте върху почистената област. |

**Поставяне на инжекцията**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 클립아트, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Й**  **Предпазител на иглата** | 1. **Свалете капачката.** 2. Дръжте предварително напълнената писалка за цилиндъра на устройството за инжектиране с едната ръка и насочена нагоре капачка.   Внимателно издърпайте капачката нагоре с другата ръка (вижте **фигура Й**).  *Забележка*: Ако не можете да свалите капачката, трябва да помолите полагащото грижи лице за помощ или да се свържете с Вашия доставчик на медицински грижи.   1. Изхвърлете веднага капачката във Вашия съд за изхвърляне на остри предмети (вижте **стоъпка 14** и **фигура О**)  * **Не** поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка. * **Не** докосвайте предпазителя на иглата на върха на предварително напълнената писалка, за да избегнете случайно нараняване от убождане с иглата. * След сваляне на капачката предварително напълнената писалка е готова за употреба. Ако предварително напълнената писалка не се използва в рамките на 3 минути след свалянето на капачката, изхвърлете предварително напълнената писалка в съд за изхвърляне на остри предмети и използвайте нова предварително напълнена писалка. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура K** | 1. **Поставете предварително напълнената писалка върху мястото на инжектиране.** 2. Дръжте предварително напълнената писалка удобно с едната ръка, за да можете да виждате прозорчето (вижте **фигура K**). 3. Без да захващате или опъвате кожата, поставете предварително напълнената писалка под 90‑градусов ъгъл спрямо кожата (вижте **фигура Л**).   *Забележка*: Важно е да използвате правилния ъгъл, за да сте сигурни, че лекарството е доставено под кожата (в мастна тъкан), иначе инжектирането може да е болезнено и лекарството може да не действа.   * **Не** прилагайте в мускул или в кръвоносен съд. |
| 클립아트, 텍스트, 라인 아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **90°**  **90°**  **ИЛИ**  **Фигура Л** |  |
| **텍스트, 클립아트, 만화 영화, 화이트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Фигура М**  **След това бавно бройте до 5**  **1-во щракване**  **2-ро щракване** | 1. **Поставете инжекцията.** 2. Натиснете силно предварително напълнената писалка към кожата, за да започнете инжектирането. 3. Когато инжектирането започне, ще чуете 1-то щракване и оранжевият индикатор ще започне да изпълва прозорчето (вижте **фигура M**). 4. Продължавайте да натискате силно предварително напълнената писалка към кожата, докато не чуете 2-то щракване. 5. След като чуете 2-то щракване, продължете да натискате силно предварително напълнената писалка към кожата и **бавно бройте до 5**, за да сте сигурни, че сте инжектирали пълната доза (вижте **фигура M**). 6. Наблюдавайте оранжевия индикатор, докато спре да се движи и достигне края на прозорчето, за да сте сигурни, че е инжектирана пълната доза на лекарството.   *Забележка*: ако оранжевият индикатор не се движи, изхвърлете предварително напълнената писалка и използвайте нова. |
| 스케치, 클립아트, 그림, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура Н** | 1. **Премахване на предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране.** 2. Когато оранжевият индикатор спре да се движи, вдигнете предварително напълнената писалка от мястото на инжектиране под 90-градусов ъгъл, за да извадите иглата от кожата.  * Предпазителят на иглата автоматично ще се извади и фиксира на място, покривайки иглата (вижте **фигура Н**).   *Забележка*: Ако прозорчето не се е изпълнило докрай в оранжево или лекарството все още се инжектира, това означава, че е възможно да не сте получили пълната доза. Внимателно изхвърлете предварително напълнената писалка в съд за изхвърляне на остри предмети и незабавно се обадете на Вашия доставчик на медицински грижи.   * **Не** докосвайте предпазителя на иглата на предварително напълнената писалка. * **Не** се опитвайте да използвате отново предварително напълнената писалка. * **Не** повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. |

**След инжектиране**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Грижа за мястото на инжектиране.** 2. Ако възникне слабо кървене, третирайте мястото на инжектиране чрез леко натискане, с памучен тампон или марля, без да разтърквате и поставете лепенка, ако е необходимо.  * **Не** разтърквайте мястото на инжектиране. | |
| 스케치, 그림, 사무용품, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Фигура O** | 1. **Изхвърляне на Avtozma.** 2. Поставете предварително напълнената писалка във Вашия съд за изхвърляне на остри предмети веднага след употребата им (вижте **фигура О)**.   *Забележка*: Ако друго лице Ви поставя инжекцията, това лице също трябва да внимава при изваждането на предварително напълнената писалка и изхвърлянето ѝ, за да се предотврати случайно нараняване от убождане с иглата и предаване на инфекция.   * **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка. * **Не** поставяйте обратно капачката на предварително напълнената писалка. * **Не** изхвърляйте Вашия съд за изхвърляне на остри предмети в битовите отпадъци. * **Не** рециклирайте Вашия съд за изхвърляне на остри предмети. * Съхранявайте предварително напълнената писалка Avtozma и съда за изхвърляне на остри предмети на място недостъпно за деца. * Изхвърлете пълния съд според инструкциите на Вашия доставчик на медицински грижи или фармацевт. Ако нямате съд за изхвърляне на остри предмети, можете да използвате домакински съд, който се затваря и е устойчив на пробиване. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. |
| 1. **Запишете поставянето на инжекцията.** 2. Запишете датата, часа и специфичната част на тялото, където сте си поставили инжекцията. | |