

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този 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

Tuенне 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

Всеки флакон с 80 mg съдържа 0,96 mg натрий и 0,8 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

Всеки флакон с 200 mg съдържа 2,4 mg натрий и 2 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

Всеки флакон с 400 mg съдържа 4,8 mg натрий и 4 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Бистър и безцветен до бледожълт разтвор с pH 5,7-6,3 и осмолалитет 200-300 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tуенне 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 MTX.
- 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 (TNF).

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

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

Туепне 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.

Туепне е 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. Туепне може да се прилага като монотерапия (в случай на непоносимост към МТХ или когато лечението с МТХ не е подходящо) или в комбинация с МТХ.

Туепне в комбинация с метотрексат (МТХ) 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 МТХ. Туепне може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължителното лечение с МТХ не е подходящо.

Туепне 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 медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, COVID-19, сЮИА, пЮИА или CRS.

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

Дозировка

Пациенти с РА

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

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

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

Коригиране на дозата поради лабораторни отклонения (вижте 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 МТХ, ако е подходящо При персистиращо увеличение в тази граница да се намали дозата на Туенне на 4 mg/kg или да се прекъсне Туенне, 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, вижте точка 4.4).	Да се прекъсне приложението на Туенне 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 Туенне
> 5 пъти ULN	Да се преустанови Туенне

- 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 $2 \times 10^9/l$.

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа
ANC 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на Туенне Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/l$, Туенне 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 Туенне

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^3/\mu l$)	Действие
50 до 100	Да се преустанови лечението с Туенне Когато броят на тромбоцитите стане $> 100 \times 10^3/\mu l$, Туенне да се поднови при доза 4 mg/kg и да се увеличи до 8 mg/kg според клиничните нужди
< 50	Да се преустанови Туенне

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 Туенне 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 (вижте точка 5.2).

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

Вид на лабораторното изследване	Лабораторна стойност	Действие
Чернодробен ензим	> 10 x ULN	Приложение на Туенне не се препоръчва
Абсолютен брой неутрофили	< 1 x 10 ⁹ /l	
Брой тромбоцити	< 50 x 10 ³ /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-голямо или равно на 30 kg или 12 mg/kg при пациенти с тегло под 30 kg. Туенне може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

Ако не настъпи клинично подобрене на признаците и симптомите на CRS след първата доза, може да се дадат до 3 допълнителни дози Туенне. 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 тоцилизумаб 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 не бъде оценена клиничната ситуация. Тъй като има много съпътстващи патологични състояния, които може да повлияят лабораторните стойности при сЮИА, решението за прекратяване на приложението на Туенне 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 Туенне 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 Туенне до < 3 x ULN и следване на горните препоръки при >1 до 3 x ULN.
> 5x ULN	Прекратяване на приложението на Туенне. Решението за прекратяване на Туенне 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 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	Прекъсване на приложението на Туенне Когато ANC се повиши до > 1 x 10⁹/l, приложението на Туенне се подновява
ANC < 0,5	Прекратяване на приложението на Туенне Решението за прекратяване на Туенне при сЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания MTX, ако е подходящо Прекъсване на приложението на Туенне Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10³/μl, приложението на Туенне се подновява
< 50	Прекратяване на приложението на Туенне. Решението за прекратяване на Туенне 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 подобрене се наблюдава до 6 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва внимателно да се обмисли при пациент, който не покаже подобрене 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 тоцилизумаб 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 МТХ 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 МТХ, ако е подходящо При персистиращо увеличение в тази граница, приложението на Туенне се прекъсва до нормализиране на ALT/AST.
> 3 x ULN до 5 x ULN	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо Прекъсва се приложението на Туенне до < 3 x ULN и се следват горните препоръки за > 1 до 3 x ULN
> 5 x ULN	Прекратява се приложението на Туенне. Решението за прекратяване на Туенне 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 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	Прекъсва се приложението на Туенне Когато ANC се повиши до > 1 x 10 ⁹ /l, приложението на Туенне се подновява

ANC < 0,5	Прекратява се приложението на Туенне Решението за прекратяване на Туенне при пЮИА поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.
-----------	---

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е по Прекъсва се приложението на Туенне Когато броят на тромбоцитите е > 100 x 10 ³ /μl, приложението подновява
< 50	Прекратява се приложението на Туенне. Решението за прекратяване на приложението на Туенне 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 подобрене се наблюдава до 12 седмици от започване на лечението с тоцилизумаб. Продължителната терапия трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не показва подобрене 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.

Тоцилизумаб не е изследван при пациенти с умерена до тежка степен на бъбречно увреждане (вижте точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Тоцилизумаб 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, Туенне 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

Туенне трябва да се разрежи до краен обем 100 ml със стерил апиногенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) 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

Туеппе трябва да се разрежи до краен обем 50 ml със стерилен, апиrogenен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) 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 лекарство/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 (вижте точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Пациенти с РА, пЮИА и сЮИА

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имуносупресивни средства, включително тоцилизумаб (вижте точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с тоцилизумаб при пациенти с активни инфекции (вижте точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вижте точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб 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 (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на тоцилизумаб. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТВ 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 тоцилизумаб се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкуозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

Вирусно реактивиране

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) 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 (вижте точка 4.8). Тоцилизумаб 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 (вижте точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално фатални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшестващи инфузии дори ако са получили предварително лечение със стероиди и антихистамини. Трябва да има готовност за незабавно подходящо лечение в случай на анафилактична реакция по време на лечение с тоцилизумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на тоцилизумаб трябва да се спре незабавно и употребата на тоцилизумаб да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с МТХ, 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 (вижте точки 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вижте точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) 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 (вижте 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 тоцилизумаб при пациенти с повишени ALT или AST $> 1,5 \times \text{ULN}$. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ 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 тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, потвърдено при многократни тестове, лечението с тоцилизумаб трябва да се прекъсне.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ е наблюдавано понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вижте 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 $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти с РА, сЮИА и пЮИА, които развиват $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ или брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/\mu l$, 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 ANC 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 (вижте 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 пациенти с РА лекувани с тоцилизумаб и МТХ, 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 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА, сЮИА или пЮИА. Не се препоръчва употребата на тоцилизумаб и други биологични средства.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,24 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml. Това количество е еквивалентно на 0,012 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Туепне обаче се разрежда в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 80 mg, 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 200 mg и 4 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 400 mg, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да се вземат предвид известните алергии на пациентите.

Пациенти с COVID-19

- Ефикасността на тоцилизумаб не е установена при лечение на пациенти с COVID-19, при които няма повишение на нивата на CRP, вижте точка 5.1
- Тоцилизумаб 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

Тоцилизумаб 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 Туепне 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 черния 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 тоцилизумаб. 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 $ANC < 1 \times 10^9/l$ или брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/\mu l$, не се препоръчва лечение с тоцилизумаб. 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 разстройство, 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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното 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 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, 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 ($t_{1/2}$), 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 (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тоцилизумаб 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 тоцилизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с тоцилизумаб 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 (вижте точка 4.8, замайване).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните НЛР (настъпили при $\geq 5\%$ 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 $\geq 5\%$ от пациентите, лекувани с тоцилизумаб при COVID-19) са повишени чернодробни трансминази, 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 системно-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ 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 проучване с контрола mTX (проучване I) и техните периоди на продължение (вижте 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 проучванията (проучване II). В двойнослепите контролирани проучвания 774 пациенти са получавали тоцилизумаб 4 mg/kg в комбинация с МТХ, 1 870 пациенти са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ 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 разширение 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 МТХ 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	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, хипофибриноген емия		
Нарушения на имунната система				Анафилаксия (с летален изход) 1, 2, 3
Нарушения на ендокринната система			Хипотиреои- дизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолесте- ролемия*		Хипертриглице- ридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замайване		
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Съдови нарушения		Хипертония		
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Кашлица, диспнея		
Стомашно- чревни нарушения		Коремна болка, разязвявания в устата, гастрит	Стоматит, стомашна язва	
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробно увреждане индуцирано от лечение, хепатит, жълтеница Много редки: чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens- Johnson ³

Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Периферен оток, реакции на свръхчувствител- ност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общи билирубин*		

*Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вижте 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 проучването 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 МТХ.

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-чревния 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 4 009 пациенти, 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 4 009 пациенти (1,4%), лекувани с тоцилизумаб по време на контролираните клинични проучвания и откритото проучване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вижте точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с тоцилизумаб (вижте точка 4.4).

Хематологични аномалии

Неутрофили

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания намаление на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ 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 $ANC < 1 \times 10^9/l$, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под $0,5 \times 10^9/l$ 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 $100 \times 10^3/\mu l$ 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 кръвене.

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 $ALT/AST > 3 \times ULN$ е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на МТХ, 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. МТХ) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на $ALT/AST > 5 \times ULN$

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 $\geq 6,2$ mmol/l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до $\geq 4,1$ 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 системно-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	2	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 интравенозно с тоцилизумаб, 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 интравенозно, в сравнение с тези, получили плацебо. Намалението на тромбоцитите и неутрофилите и повишенията на ALT и AST са по-чести при пациентите, получаващи тоцилизумаб интравенозно, спрямо плацебо (вижте 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 системно-органен клас и категория по честота. Съответната категория по честота за всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) или нечести ($\geq 1/1\,000$ 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			пЮИА ¹ , сЮИА ²	
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, вижте 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 замаяване 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 $1 \times 10^9/l$ 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 $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, без това да е било свързано със събития на кръвене.

Повишение на чернодробните трансаминази

По време на рутинното лабораторно наблюдение в цялата популация, експонирана на тоцилизумаб, повишаване на ALT или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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, двойнослепя 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 разширение.

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 разширение (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 разширение, 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 проучване.

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 проучване.

Неутрофили

По време на рутинното лабораторно наблюдение при 12-седмичната контролирана фаза, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ е наблюдавано при 7% от пациентите в групата на тоцилизумаб и не е наблюдавано намаляване в групата на плацебо.

През откритата фаза на разширение, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ 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 $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

През откритата фаза на разширение, намаляване на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ 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 $AST \geq 3 \times ULN$ е наблюдавано съответно при 5% и 3% от пациентите в групата на тоцилизумаб и 0% в групата на плацебо.

През откритата фаза на разширение, повишаване на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ 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 проучване.

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 $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ по всяко време в хода на лечението в проучването.

През откритата фаза на разширение, (проучване WA18221) 13,2% и 27,7% от пациентите са получили повишение спрямо изходното ниво съответно на стойността на LDL-холестерола до $\geq 130 \text{ mg/dl}$ и на общия холестерол до $\geq 200 \text{ mg/dl}$ 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 (граница, 1-4 дози).

Имуногенност

По време на лечението с тоцилизумаб могат да се образуват антитела срещу тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежелани 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.

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 еднократна 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.

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.

Туепне е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е достъпна 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-медирания сигнал. IL-6 е плеiotропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-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 А (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 (вижте 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. Проучванията 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 проучване 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 проучване 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.

Проучване 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).

Проучване II, което е двугодишно проучване 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 проучване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + MTX, 86%, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично проучване в продължение на 2 години. Първичната крайна точка на седмица 24 е процентът на пациентите, които са достигнали повлияване по ACR 20. На седмица 52 и седмица 104 едновременно първични крайни точки са предотвратяване на увреждането на ставите и подобрението на физическата функция.

Проучване 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).

Проучване 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.

Проучване 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 проучване 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 скор 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 проучване II 65% от пациентите са постигнали DAS28 < 2,6 на седмица 104, в сравнение с 48% след 52 седмици 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)

	Проучване I AMBITION		Проучване II		Проучване III		Проучване IV TOWARD		Проучване V	
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 - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

** - $p < 0,01$, TCZ, спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

*** - $p < 0,0001$, TCZ, спрямо ПБО + 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 проучване 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 разширение на проучване 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 проучване 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**

ПБО - Плацебо

MTX - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

* - $p \leq 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + MTX

** - $p < 0,005$, TCZ спрямо ПБО + 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 ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Това се запазва след 2 години на лечение (83%; $n = 353$). Деведесет 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 скор на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на проучване II 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 подобрене 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 двойнослепо проучване, сравняващо тоцилизумаб като монотерапия с адалимумаб като монотерапия, оценява 326 пациенти с РА, които са с непоносимост към МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). Пациентите в групата на тоцилизумаб са получавали интравенозна инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна 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 р 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 безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарствени 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 СТС. Единадесет (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 СТС. 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 (вижте. Таблица 1).

Пациенти с ранен РА, нелекувани с MTX

Проучване VII (WA19926), 2-годишно клинично проучване с планиран първичен анализ на Седмица 52, оценява 1 162 нелекувани с MTX 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 MTX. Това проучване оценява ефикасността на тоцилизумаб 4 или 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици/MTX като комбинирана терапия, тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно като монотерапия и MTX 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 + MTX и монотерапия с тоцилизумаб, са достигнали първичната крайна точка, в сравнение със самостоятелното приложение на MTX. Групата с тоцилизумаб 8 mg/kg + MTX 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 MTX 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	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
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	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 проучване, 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 проучване, 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 МТХ) 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 ЛА АCR70 повлияване. След 12 седмици или след прекъсване 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% подобрене на ЛА АCR (ЛА АCR 30 повлияване) резултат на седмица 12 и липса на фебрилитет (без отбелязана температура $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ 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 ЛА АCR 30, 50, 70 и 90, са показани в Таблица 8.

Таблица 8: Степен на ЛА АCR повлияване на седмица 12 (% пациенти)

Степен на повлияване	Тоцилизумаб N = 75	Плацебо N = 37
ЛА АCR 30	90,7% ¹	24,3%
ЛА АCR 50	85,3% ¹	10,8%
ЛА АCR 70	70,7% ¹	8,1%
ЛА АCR 90	37,3% ¹	5,4%

¹p<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 $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ 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 ЛА АCR70 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 ЛА АCR30 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 ЛА АCR 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 $\geq 0,13$), 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 $< \text{LLN}$. 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 $< \text{LLN}$ ($p < 0,0001$).

Пациенти с пЮИА

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб е оценявана в едно клинично проучване, състоящо се от три части - WA19977, включващо открито разширение 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, двойнослеп, плацебо контролиран период на оттегляне ($n=163$), последван от Част III, 64-седмичен открит период. В част I, подходящите за участие пациенти $\geq 30 \text{ kg}$ са получили 4 дози от 8 mg/kg тоцилизумаб интравенозно на всеки 4 седмици. Пациентите $< 30 \text{ kg}$ са рандомизирани 1:1 за получаване на 4 дози от 8 mg/kg или 10 mg/kg интравенозно с тоцилизумаб на всеки 4 седмици. Пациентите, които са завършили Част I на клиничното проучване и са постигнали най-малко ЛА АCR30 повлияване на седмица 16, в сравнение с изходното ниво, са подходящи за включване в заслепения период на оттегляне (Част II) на проучването. 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 едновременно употреба на МТХ и едновременно употреба на кортикостероиди. Всеки

пациент продължава в Част II на проучването до седмица 40 или докато пациентът отговаря на критериите за ЛЯ 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 ЛЯ 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 ЛЯ 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 ЛЯ 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 проучването, са класифицирани като неповлияващи се. Допълнителни анализи на ЛЯ 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 ЛЯ ACR 30 повлияване или по-високо.

Таблица 9: Степени на отговор на ЛЯ ACR повлияване на седмица 40 спрямо изходното ниво (процент пациенти)

Степен на повлияване	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 ЛЯ ACR30 активизиране и процент на пациентите с ЛЯ ACR30/50/70/90 повлияване на седмица 40 според предшестваща употреба на биологични лекарства (ITT популация - Част II на клиничното проучване)

	Плацебо		Всички TCZ	
Употреба на биологични лекарства	Да (N = 23)	Не (N = 58)	Да (N = 27)	Не (N = 55)
ЛЯ ACR30 активизиране	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)

ЛА ACR30 повлияване	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
ЛА ACR50 повлияване	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
ЛА ACR70 повлияване	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
ЛА 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 сравнение 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 (граница, 3–68 години). Медианата на времето от началото на CRS до първата доза тоцилизумаб е 3 дни (граница, 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 (граница: 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 T-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 $\pm$ SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h μ g/ml, минимална концентрация ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml и максимална концентрация ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и

C_{max} са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за C_{min} (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на C_{max} и след 8 и 20 седмици за AUC и C_{min} съответно. AUC, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$; $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, и $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 (вижте 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 (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) час $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, концентрация в Ден 28 ($C_{\text{ден}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g}/\text{ml}$ и максимална концентрация (C_{max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Изчислени са и AUC_{0-28} , $C_{\text{ден}28}$ и C_{max} след две дози от 8 mg/kg тоцилизумаб през 8 часа (прогнозна средна стойност + SD): съответно 42 240 (11 520) час $\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$, 8,94 (8,5) $\mu\text{g}/\text{ml}$ и 296 (64,7) $\mu\text{g}/\text{ml}$.

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 ординарната 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 (ЕСМО) 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 $t_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици ефективният $t_{1/2}$ намалява при намаляване 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 интравенозно с тоцилизумаб 8 mg/kg.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и C_{min} , по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. C_{max} се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и C_{min} 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 ФК 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 интравенозно с 8 mg/kg на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло ≥ 30 kg) 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с телесно тегло < 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно през 10 дни или на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 11: Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след интравенозно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W под 30 kg
C_{max} (μ g/ml)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
C_{trough} (μ g/ml)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{mean} (μ g/ml)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Кумулационна C_{max}	1,42	1,37
Кумулационна C_{trough}	3,20	3,41
Кумулационна C_{mean} или AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 седмици за схеми с интравенозно приложение

След интравенозно приложение приблизително 90% от стационарното състояние се достига към седмица 8 за двете схеми на лечение – 12 mg/kg (ТТ < 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 $\geq$ 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 интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 12: Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след интравенозно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	8 mg/kg Q4W $\geq$ 30 kg	10 mg/kg Q4W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
C _{trough} (µg/ml)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
C _{mean} (µg/ml)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Кумулационна C _{max}	1,04	1,01
Кумулационна C _{trough}	2,22	1,43
Кумулационна C _{mean} или AUC _τ *	1,16	1,05

*τ = съответно 4 седмици за схеми с интравенозно приложение

След интравенозно 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 $\geq$ 30 kg).

Полуживотът на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 16 дни за двете категории телесно тегло (8 mg/kg за телесно тегло $\geq$ 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 антители 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 на токсичността при маймуни *syngolus* 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 маймуни *syngoligus* и репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *syngoligus* в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x 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-аргинин

L-хистидин

L-млечна киселина

Натриев хлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Хлороводородна киселина (E 507) и/или натриев хидроксид (E 524) (за корекция на pH)

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

Флаконът може да се съхранява при температура до максимум 25 °C за еднократен период до 4 седмици. Флаконът трябва да се пази от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 4 седмици.

Разреден лекарствен продукт

Доказано е, че химичната и физична стабилност в периода на използване е до 48 часа при температура до 30°C последвани от 14 дни при 2-8 °C в инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%).

От микробиологична гледна точка полученият инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при 2–8°C, и до 8 часа при 30°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 (2 °C -8 °C). 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

Туепне се доставя във флакон (от стъкло тип I) със запушалка (от бромобутилова гума), съдържащ 4 ml, 10 ml или 20 ml концентрат. Всяка опаковка съдържа 1 или 4 флакона.

Не всички видове 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 и безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

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

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туепне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туепне 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 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 инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туепне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туепне 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 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 инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туепне концентрата, необходим за дозата на пациентите. Необходимото количество Туепне 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 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%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туепне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туепне 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 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Туепне 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

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

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г.

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>.

▼ Този 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

Tuенne 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.

Помощно вещество с известно действие

Всяка спринцовка с 162 mg/0,9 ml съдържа 0,18 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).

Бистър и безцветен до бледожълт разтвор с pH 5,7-6,3 и осмолалитет 260-320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Tуенne 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 MTX
- 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 (TNF).

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

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

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

Туепне в комбинация с метотрексат (МТХ) 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 МТХ.

Туепне може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължителното лечение с МТХ не е подходящо.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Туепне за подкожно приложение се прилага с предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба поставена в обезопасяващо устройство. Лечението трябва да се започне от медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА и/или ГКА. Първата инжекция трябва да се постави под наблюдението на квалифициран медицински специалист. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира Туепне 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 интравенозно към подкожно приложение, трябва да приложат първата доза подкожно по времето на следващата планирана интравенозна доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

На всички пациенти, които се лекуват с Туепне, 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 (вижте точка 4.4).

Дозировка

РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от тоцилизумаб интравенозна форма на тоцилизумаб 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. Туепне може да се използва

самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите. Монотерапия с Туенпе не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вижте 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 (вижте 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 Туенпе на инжектиране през седмица или да се прекъсне Туенпе, 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 Туенпе 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, вижте. точка 4.4) да се преустанови Туенпе.
> 5 пъти ULN	Да се преустанови Туенпе.

- 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 $2 \times 10^9/l$.

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа.
ANC 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на Туенпе. Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/l$, да се поднови приложението на Туенпе през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
ANC < 0,5	Да се преустанови Туенпе.

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Да се преустанови лечението с Туепне. Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10 ³ /μl, да се поднови приложението на Туепне през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
< 50	Да се преустанови Туепне.

РА и ГКА

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на Туепне 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 Туепне 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. Тоцилизумаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вижте точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб 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. Тоцилизумаб може да се прилага самостоятелно или в комбинация с МТХ.

Пациенти със сЮИА

Препоръчителната дозировка при пациенти на възраст 1 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.

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

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки x 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	Прекъсване на приложението на Туенне Когато ANC се повиши до > 1 x 10 ⁹ /l, приложението на Туенне се подновява
ANC < 0,5	Прекратяване на приложението на Туенне Решението за прекратяване на Туенне при сЮИА или пЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо Прекъсване на приложението на Туенне Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10 ³ /μl, приложението на Туенне се подновява

< 50	Прекратяване на приложението на Туепне. Решението за прекратяване на Туепне 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 тоцилизумаб за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

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

Пропуснатата доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с Туепне 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 Туепне, 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 Туепне 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 Туепне с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си инжектира Туепне, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Туепне е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират Туепне, 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 с изключение на 5 cm около пъпа, 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 Туепне 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 (вижте точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вижте точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с тоцилизумаб при пациенти с активни инфекции (вижте точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вижте точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб 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, всички пациенти трябва да бъдат прегледвани за латентна туберкуозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикулобактериална терапия преди започване на тоцилизумаб. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТВ 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 тоцилизумаб се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкуозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

Вирусно реактивиране

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) 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 (вижте точка 4.8). Тоцилизумаб 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 (вижте точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално фатални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшестващи инфузии дори и след предварително лечение със стероиди и антихистамини. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на тоцилизумаб трябва да се спре незабавно и употребата на тоцилизумаб да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с МТХ, 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 (вижте точки 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вижте точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) 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 (вижте 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 тоцилизумаб при пациенти с повишени ALT или AST $> 1,5 \times \text{ULN}$. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или AST $> 5 \times \text{ULN}$ 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 тоцилизумаб, основаващи се на нивата на трансаминазите, вижте точка 4.2. При повишение на ALT или AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, потвърдено при многократни тестове, лечението с тоцилизумаб трябва да се прекъсне.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ е наблюдавано понижение на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вижте 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 $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти, които развиват $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ или брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^3/\mu l$, 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 препоръки за изменение на дозата, основаващи се на ANC 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 (вижте 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 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 пациенти с РА лекувани с тоцилизумаб и МТХ, 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 или 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на тоцилизумаб с други биологични средства.

ГКА

Монотерапия с тоцилизумаб 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 медицински специалист 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.

Помощно вещество с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,9 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка спринцовка с 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да се вземат предвид известните алергии на пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Едновременното 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 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 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 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, 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 ($t_{1/2}$), 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 (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тоцилизумаб 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 тоцилизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с тоцилизумаб 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 (вижте 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 системно-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ 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.

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	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване		
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	

Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Хепатобилиарни нарушения				Чернодробно увреждане индуцирано от лечение, хепатит, жълтеница Много редки: чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж, уртикария		Синдром на Stevens- Johnson ³
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране	Периферен оток, реакции на свръхчувствител ност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общ билирубин*		

*Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вижте. 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.

Подкожно приложение

РА

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойнослепо, контролирано, многоцентрово клинично проучване SC-I. SC-I е проучване 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 (вижте 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 проучване с тоцилизумаб SC-I, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ се наблюдава при 2,9% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Няма ясна връзка между намаляването на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ и появата на сериозни инфекции.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично проучване с тоцилизумаб SC-I, нито един от пациентите на подкожно прилагана седмична доза, не е имал намаляване на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Повишаване на чернодробните трансминази

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично проучване с тоцилизумаб SC-I, повишаване на ALT или AST $\geq 3 \times ULN$ 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 проучване с тоцилизумаб SC-I, 19% от пациентите са имали постоянно повишаване на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9% са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) при подкожно прилаганата седмична доза.

сЮИА (подкожно приложение)

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 (вижте точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).

Инфекции

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб подкожно, е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране (ISR)

В проучването със подкожно приложение (WA28118) общо 41,2% (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към тоцилизумаб подкожно. 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 подкожно приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 23,5% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Понижение на броя на тромбоцитите до под $100 \times 10^3/\mu l$ възниква при 2% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,8% и 4,0% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно.

Липидни показатели

В 52-седмичното открито проучване със подкожно 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 (подкожно приложение)

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 интравенозно приложение и 50,4 пациентогодини за подкожно 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 (вижте Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след подкожни инжекции с тоцилизумаб в сравнение с възрастните с РА.

Инфекции

В проучването със подкожно приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб подкожно, е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране

Общо 28,8% (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб подкожно. 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 $1 \times 10^9/l$ възниква при 15,4 % от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,6% и 3,8% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно, не е получил понижение на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Липидни показатели

В проучването със подкожно 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 (подкожно приложение)

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 двойнослеп, плацебо-контролирана фаза на проучването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение с тоцилизумаб, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вижте 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 проучване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ 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 проучване 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 $< 100 \times 10^3/\mu l$, без свързани с това събития на кръвене. Понижение на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ 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 проучване с тоцилизумаб е настъпило повишение на $ALT \geq 3 \times ULN$ 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 $AST > 3 \times ULN$ 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 проучване с тоцилизумаб, 34% от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), като 15% са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (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 МТХ, 1 870 пациенти получават тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с МТХ/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 проучването 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 МТХ.

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-чревния 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 проучване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузия на тоцилизумаб (вижте точка

4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозна тоцилизумаб (вижте точка 4.4).

Хематологични аномалии

Неутрофили

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, намаление на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ 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 $ANC < 1 \times 10^9/l$, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под $0,5 \times 10^9/l$ 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 $100 \times 10^3/\mu l$ 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 кръвене.

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 $ALT/AST > 3 \times ULN$ е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на МТХ, 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. МТХ) към монотерапия с тоцилизумаб води до по-голяма честота на тези повишения. Повишение на $ALT/AST > 5 \times ULN$ 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 $2 \times ULN$, а 0,4% са имали повишение от $> 2 \times ULN$.

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 $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. 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

По време на лечението с тоцилизумаб могат да се образуват антитела срещу тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежелани 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.

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 еднократна 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.

Туепне е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е достъпна 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-медирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-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 А (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 (вижте точка 4.8).

РА (Подкожно приложение)

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 проучване 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 проучване 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

Проучване 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 проучването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от проучване SC-I са показани в Таблица 2.

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

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg всяка седмица + БМАРЛ	TCZ i.v. 8 mg/kg + БМАРЛ

	N=558	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 проучване SC-I са имали средни изходни стойности на скората 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 проучване при пациенти с активен РА (SC-II). Проучване 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 проучване 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 проучване 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%, ACR50 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 проучване 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 $\geq 0,3$ 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 скората на психичния компонент е 6,22 за рамото на подкожно приложение и 6,54 за рамото на интравенозно приложение, и за скората на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В проучване 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 $\geq 0,3$ единици) е било по-високо за подкожно приложение на тоцилизумаб всяка седмица (58%) спрямо плацебо (46,8%). SF-36 (средна промяна в скоростите 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 (подкожно приложение)

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФК/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно 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 интравенозно тоцилизумаб и са преминали към тоцилизумаб подкожно на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората 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 интравенозно към тоцилизумаб подкожно, през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

пЮИА (подкожно приложение)

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФК/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 ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно 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 интравенозно и са преминали към тоцилизумаб подкожно на изходно ниво.

Схемите на лечение с тоцилизумаб подкожно 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 интравенозно при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява медианата на скората 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 интравенозно към тоцилизумаб подкожно, през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

ГКА (подкожно приложение)

Клинична ефикасност

Проучване WA28119 е рандомизирано, многоцентрово, двойнослепо, 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 рецидивирание 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 (вижте 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 проучването 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	Тоцилизум аб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=100	Тоцилизум аб 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, 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;	39,06%* (12,46;
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,	N/A	N/A	38,35%*	35,41%**
			(17,89;	(10,41;
Други вторични крайни точки				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)				
HR (99% CI)				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
HR (99% CI)				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
HR (99% CI);				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)			0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
HR (99% CI)				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
HR (99% CI)				
Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)				
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52 ²)	N/A	3817,50	1 862,00*	1 862,00*
Експлораторни крайни точки				
Годишна честота на рецидивирание, 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 р-стойност <0,005

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

Ремисия: липса на активиране 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 р-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 скоростите FACIT-Fatigue от изходното ниво до седмица 52 е изчислена за всички групи. Средната [SD] промяна на скоростите 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 скоростите 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. Проучванията 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 проучване 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 МТХ спрямо плацебо и МТХ. В проучване 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.

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

Проучване II, което е двугодишно проучване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. 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 проучване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + MTX, 86 %, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично проучване 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 подобренieto на физическата функция.

Проучване 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).

Проучване 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.

Проучване 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 проучване 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 подобренieto 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 подобрене 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 скор за активност на заболяването (Disease Activity Score (DAS28)). Значимо понижение в сравнение с изходните стойности на DAS28 (средно подобрене) 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 проучване 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 5: Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани проучвания (% пациенти)

	Проучване I AMBITION		Проучване II LITHE		Проучване III OPTION		Проучване IV TOWARD		Проучване 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 - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

** - $p < 0,01$, TCZ, спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

*** - $p < 0,0001$, TCZ, спрямо ПБО + 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 проучване 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 6).

В откритото разширение на проучване 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 6: Средни рентгенографски промени за 52 седмици в проучване 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**

ПБО - Плацебо

MTX - Метотрексат

TCZ	- Тоцилизумаб
JSN	- Стесняване на ставното пространство
*	- $p \leq 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + MTX
**	- $p < 0,005$, TCZ спрямо ПБО + 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) ($p \leq 0,001$). 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 скората на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на проучване II 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 двойнослепо 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 инфузия на тоцилизумаб (8 mg/kg) на всеки 4 седмици и подкожна 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 проучване VI (WA19924)

	ADA + Плацебо (i.v.) N = 162	TCZ + Плацебо (s.c.) N = 163	р-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 р 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 безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарствени 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 СТС. Единадесет (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 СТС. 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 (вижте 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 (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml и максимална

концентрация ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$, и коефициентите на кумулиране за AUC и $C_{\max}$ са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за $C_{\min}$ (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на $C_{\max}$ и след 8 и 20 седмици за AUC и $C_{\min}$ съответно. AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло $\geq 100 \text{ kg}$ прогнозираните средни стойности ($\pm \text{SD}$) в стационарно състояние на AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$; $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$, и $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$ 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 $> 800 \text{ mg}$ тоцилизумаб. Поради това не се препоръчват дози на тоцилизумаб, превишаващи 800 mg на инфузия (вижте точка 4.2).

Разпределение

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

Елиминиране

След интравенозно приложение тоцилизумаб преминава през двуфазно елиминиране от кръвообращението, веднъж чрез линейен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинейен клирънс. Линейният клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ е $9,5 \text{ ml/час}$. 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.

$t_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици ефективният $t_{1/2}$ намалява при намаление на концентрациите в интервал на дозиране от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и $C_{\min}$, по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. $C_{\max}$ се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и $C_{\min}$ 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 ($\pm \text{SD}$) в стационарно състояние на AUC1 седмица, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб са съответно $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$, и $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Коефициентите на кумулиране за AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ са съответно 6,32, 6,30 и 5,27. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$.

За дозата 162 mg през седмица, прогнозираните средни стойности ($\pm \text{SD}$) в стационарно състояние на AUC2 седмица, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ на тоцилизумаб са съответно $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$, и $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Коефициентите на кумулиране за AUC, $C_{\min}$ и $C_{\max}$ са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и $C_{\min}$, и след 10 седмици за $C_{\max}$.

Абсорбция

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

Елиминиране

При подкожно приложение ефективното $t_{1/2}$ 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 интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно 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 (вижте точка 4.2).

Таблица 8: Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C _{mean} (µg/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Кумулационна C _{max}	3,66	1,88
Кумулационна C _{min}	4,39	3,21
Кумулационна C _{mean} или AUC _{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно приложение

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

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно 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 $t_{1/2}$ 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 се характеризира от популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 9. Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{avg} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Кумулационна C _{max}	1,72	1,32
Кумулационна C _{min}	3,58	2,08
Кумулационна C _{mean} или AUC _τ *	2,04	1,46

* τ = 2 седмица или 3 седмици за двете схеми на лечение със подкожно приложение

След интравенозно 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 подкожно приложение приблизително 90% от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение – 162 mg подкожно Q2W и Q3W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно 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 $t_{1/2}$ на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg подкожно Q3W) и до 7 дни при пациентите ≥ 30 kg (162 mg подкожно 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 пътът 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 $\pm$ SD на ФК показатели в стационарно състояние след подкожно приложение при ГКА

ФК показател на тоцилизумаб	Подкожно приложение	
	162 mg през седмица	162 mg веднъж седмично
C _{max} (µg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C _{min} (µg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C _{mean} (µg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
C _{max} при кумулиране	2,18	8,88
C _{min} при кумулиране	5,61	9,59
C _{mean} или AUC _τ при кумулиране*	2,81	10,91

*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение с подкожно 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 (AUC_τ) 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, C_{avg} 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, C_{avg} 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, t_{1/2} на абсорбция е около 4 дни.

Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на T_{max} 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 $t_{1/2}$ 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 $t_{1/2}$ 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 ФК 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 (вижте Таблицы 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 на токсичността при маймуни *cynomolgus* 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 маймуни *cynomolgus* и репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни *cynomolgus* в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x 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.

Неклиничният профил на безопасност на тоцилизумаб при маймуни *cynomolgus* не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин

L-хистидин

L-млечна киселина

Натриев хлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Хлороводородна киселина (E 507) и/или натриев хидроксид (E 524) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

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

Предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват на стайна температура (до 30 °C) еднократно, за период до 14 дни. Предварително напълнените спринцовки трябва да се пазят от

светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 14-дневния период на стайна температура (до 30 °C) или до първоначалната дата на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със закрепена игла от неръждаема стомана с капачка без латекс, глава на буталото (бромобутилова гума), уширено място за захващане и пасивен предпазител на иглата.

Опаковки, съдържащи по 1, 4 и 12 предварително напълнени спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Туепне се доставя в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба, поставена в устройство за обезопасяване на иглата с уширено място за захващане. След изваждане на предварително напълнената спринцовка от хладилника, тя трябва да се остави да достигне стайна температура, като се изчака поне 30 минути, преди да се инжектира Туепне.

Спринцовката не трябва да се разклаща.

След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне незабавно, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената спринцовка не се използва незабавно 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 бледожълт, или ако някоя част от предварително напълнената спринцовка изглежда повредена.

Подробни указания за приложението на Туепне 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/007
EU/1/23/1754/008
EU/1/23/1754/009

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

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023

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>.

▼ Този 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

Туенне 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.

Помощно вещество с известно действие

Всяка писалка с 162 mg/0,9 ml съдържа 0,18 mg (0,2 mg/ml) полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция).

Бистър и безцветен до бледожълт разтвор с pH 5,7-6,3 и осмолалитет 260-320 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Туенне 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 MTX
- 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 (TNF).

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

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

Туенне 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 (вижте точка 4.2). Туенне може да се прилага

като монотерапия (в случай на непоносимост към МТХ или когато лечение с МТХ е неподходящо) или в комбинация с МТХ.

Туепне в комбинация с метотрексат (МТХ) 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 МТХ (вижте точка 4.2).

Туепне може да се приложи като монотерапия в случай на непоносимост към МТХ или когато продължителното лечение с МТХ не е подходящо.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Тоцилизумаб за подкожно приложение се прилага с предварително напълнена писалка за еднократка употреба. Лечението трябва да се започне от медицински специалисти 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 медицински специалист. Пациент или родител/настойник може сам да си инжектира Туепне 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 интравенозно към подкожно приложение, трябва да приложат първата подкожна доза по времето на следващата планирана интравенозна доза, под наблюдението на квалифициран медицински специалист.

На всички пациенти, които се лекуват с Туепне, 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 (вижте точка 4.4).

Дозировка

РА

Препоръчителната дозировка е 162 mg подкожно веднъж седмично.

Съществува ограничена информация относно преминаването на пациентите от тоцилизумаб интравенозна форма на тоцилизумаб 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 глюкокортикостероиди с постепенно понижаване на дозата. Туепне може да се използва

самостоятелно след преустановяване на глюкокортикоидите. Монотерапия с Туенпе не трябва да се използва за лечение на остри рецидиви (вижте 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 (вижте 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 Туенпе на инжектиране през седмица или да се прекъсне Туенпе, 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 Туенпе 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, вижте точка 4.4) да се преустанови Туенпе
> 5 пъти ULN	Да се преустанови Туенпе

- 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 $2 \times 10^9/l$.

Лабораторна стойност (клетки $\times 10^9/l$)	Действие
ANC > 1	Дозата се поддържа
ANC 0,5 до 1	Да се прекъсне приложението на Туенпе. Когато ANC се увеличи $> 1 \times 10^9/l$, да се поднови приложението на Туенпе през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
ANC < 0,5	Да се преустанови Туенпе

- Нисък брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Да се преустанови лечението с Туенне Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10 ³ /μl, Туенне да се поднови приложението на Туенне през седмица и да се повиши до инжектиране всяка седмица според клиничните нужди.
< 50	Да се преустанови Туенне

РА и ГКА

Пропусната доза

Ако пациентът пропусне подкожна инжекция седмично на Туенне 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 Туенне 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. Тоцилизумаб не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вижте точка 5.2). Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

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

Педиатрични пациенти

Безопасността и ефикасността на тоцилизумаб 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. Тоцилизумаб може да се прилага самостоятелно или в комбинация с МТХ.

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

- Намален абсолютен брой на неутрофилите (ANC)

Лабораторна стойност (клетки x 10 ⁹ /l)	Действие
ANC > 1	Продължава се приложението
ANC 0,5 до 1	Прекъсване на приложението на Туенне Когато ANC се повиши до > 1 x 10 ⁹ /l, приложението на Туенне се подновява
ANC < 0,5	Прекратяване на приложението на Туенне Решението за прекратяване на Туенне при сЮИА или пЮИА, поради лабораторни отклонения, трябва да се основава на медицинската оценка на отделния пациент.

- Намален брой тромбоцити

Лабораторна стойност (клетки x 10 ³ /μl)	Действие
50 до 100	Промяна на дозата на съпътстващо прилагания МТХ, ако е подходящо Прекъсване на приложението на Туенпе Когато броят на тромбоцитите стане > 100 x 10³/μl, приложението на Туенпе се подновява
< 50	Прекратяване на приложението на Туенпе. Решението за прекратяване на Туенпе 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 тоцилизумаб за подкожно приложение при деца с други заболявания освен сЮИА или пЮИА не са установени.

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

Пропусната доза

Ако пациент със сЮИА пропусне подкожната седмична инжекция с Туенпе 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 Туенпе, 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 Туенпе 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 Туенпе с повече от 7 дни от планираната доза или не е сигурен кога да си инжектира Туенпе, трябва да се обърне към лекаря или фармацевта.

Начин на приложение

Туенпе е за подкожно приложение.

След съответно обучение за техника на инжектиране, пациентите могат сами да си инжектират Туенпе, 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 с изключение на 5 cm около пъпа, 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 Туепне 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 (вижте точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Проследяемост

За да се подобри възможността за проследяване на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва да се отбележат ясно.

Инфекции

Съобщава се за сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, получаващи имunosupресивни средства, включително тоцилизумаб (вижте точка 4.8, нежелани лекарствени реакции). Не трябва да се започва лечение с тоцилизумаб при пациенти с активни инфекции (вижте точка 4.3). Ако пациентът развие сериозна инфекция, приложението на тоцилизумаб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вижте точка 4.8). Медицинските специалисти трябва внимателно да преценяват употребата на тоцилизумаб 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, всички пациенти трябва да бъдат прегледвани за латентна туберкуозна (ТБ) инфекция, преди да се започне лечение с тоцилизумаб. Пациентите с латентна ТБ трябва да бъдат лекувани със стандартна антимикубактериална терапия преди започване на тоцилизумаб. Трябва да се напомня на предписващите лекари за риска от фалшиво отрицателни резултати от кожната туберкулинова проба и от ТБ 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 тоцилизумаб се появят признаци/симптоми, подсказващи за туберкуозна инфекция (напр. персистираща кашлица, силно отслабване/загуба на тегло, слабо повишена температура).

Вирусно реактивиране

Съобщава се за вирусно реактивиране (напр. на вируса на хепатит В) 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 (вижте точка 4.8). Тоцилизумаб 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 (вижте точка 4.8). Тези реакции могат да бъдат по-тежки и потенциално фатални при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност по време на предшестващи инфузии дори и след премедикация със стероиди и антихистамини. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна реакция на свръхчувствителност/реакция, свързана с инфузията, приложението на тоцилизумаб трябва да се спре незабавно и употребата на тоцилизумаб да се преустанови окончателно.

Активно чернодробно заболяване и чернодробно увреждане

Лечението с тоцилизумаб, особено когато се прилага едновременно с МТХ, 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 (вижте точки 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

При лечение с тоцилизумаб често е съобщавано преходно или интермитентно леко и умерено повишение на чернодробните трансаминази (вижте точка 4.8). Наблюдавана е повишена честота на тези увеличения, когато са използвани потенциално хепатотоксични лекарства (напр. МТХ) 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 (вижте 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 тоцилизумаб при пациенти с повишени ALT или $AST > 1,5 \times ULN$. При пациенти с РА, пЮИА и сЮИА с изходни ALT или $AST > 5 \times ULN$ 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 тоцилизумаб, 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 тоцилизумаб трябва да се прекъсне.

Хематологични отклонения

След лечение с тоцилизумаб 8 mg/kg в комбинация с MTX е наблюдавано понижаване на броя на неутрофилите и тромбоцитите (вижте 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 $2 \times 10^9/l$. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на лечение с тоцилизумаб при пациенти с нисък брой тромбоцити (т.е. брой на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$). При пациенти, които развиват ANC < $0,5 \times 10^9/l$ или брой на тромбоцитите < $50 \times 10^3/\mu l$, не се препоръчва продължително лечение.

Тежката неутропения може да бъде свързана с повишен риск от сериозни инфекции, въпреки че досега няма категорична връзка между намаляването 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 препоръки за изменение на дозата, основаващи се на ANC 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 (вижте 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 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 пациенти 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 или 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 имunosупресивните 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 тоцилизумаб и TNF антагонисти или друго биологично лечение при пациенти с РА. Не се препоръчва употребата на тоцилизумаб с други биологични средства.

ГКА

Монотерапия с тоцилизумаб 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 медицински специалист 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.

Помощно вещество с известно действие

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,9 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка писалка с 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да се вземат предвид известните алергии на пациентите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

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

Популационни фармакокинетични анализи не откриват ефект на МТХ, 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 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 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, 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 ($t_{1/2}$), 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 (вижте точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тоцилизумаб 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 тоцилизумаб, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с тоцилизумаб 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 (вижте 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 системно-органен клас по MedDRA. Съответната категория по честота на всяка НЛР се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ 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.

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	Хиперхолестеролемия*		Хипертриглицеридемия	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяване		
Нарушения на очите		Конюнктивит		
Съдови нарушения		Хипертония		

Системо- органен клас по MedDRA	Категории по честота с предпочитаните термини			
	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Респираторни, гърдни 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- Johnson ³
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Нефролитиаза	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране	Периферен оток, реакции на свръхчувствител ност		
Изследвания		Повишени чернодробни трансаминази, увеличено тегло, повишен общи билирубин*		

*Включва данни за повишение, събрани като част от рутинното лабораторно проследяване (вижте. 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.

РА (Подкожно приложение)

Безопасността на подкожното приложение на тоцилизумаб при РА е оценена в едно двойнослепо, контролирано, многоцентрово клинично проучване SC-I. SC-I е проучване 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 проучване с тоцилизумаб SC-I, намаляване на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ се наблюдава при 2,9% от пациентите на подкожно прилагана седмична доза.

Няма ясна връзка между намаляването на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ и появата на сериозни инфекции.

Тромбоцити

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично проучване с тоцилизумаб SC-I, нито един от пациентите на подкожно прилагана седмична доза, не е имал намаляване на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Повишаване на чернодробните трансаминази

По време на рутинното лабораторно проследяване в 6-месечното контролирано клинично проучване с тоцилизумаб SC-I, повишаване на ALT или $AST \geq 3 \times ULN$ 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 проучване с тоцилизумаб SC-I, 19% от пациентите са имали постоянно повишаване на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), 9% са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) при подкожно прилаганата седмична доза.

сЮИА (Подкожно приложение)

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 (вижте точка „Нежелани лекарствени реакции“ по-горе).

Инфекции

Честотата на инфекции при пациенти със сЮИА, лекувани подкожно с тоцилизумаб, е сравнима с пациенти със сЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране (ISR)

В проучването с подкожно приложение (WA28118) общо 41,2% (21/51) от пациентите със сЮИА получават ISR към тоцилизумаб подкожно. 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 с подкожно приложение (WA28118) понижение на броя на неутрофилите до под $1 \times 10^9/l$ възниква при 23,5% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Понижение на броя на тромбоцитите до под $100 \times 10^3/\mu l$ възниква при 2% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,8 % и 4,0% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно.

Липидни показатели

В 52-седмичното открито проучване със подкожно 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 (Подкожно приложение)

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 интравенозно приложение и 50,4 пациентогодини за подкожно 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 (вижте Таблица 1). По-голям процент пациенти с пЮИА получават ISR след инжекции с тоцилизумаб подкожно в сравнение с възрастните с РА.

Инфекции

В проучването с подкожно приложение на тоцилизумаб честотата на инфекции при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб подкожно, е сравнима с честотата при пациентите с пЮИА, лекувани с тоцилизумаб интравенозно.

Реакции на мястото на инжектиране

Общо 28,8% (15/52) от пациентите с пЮИА са получили ISR с тоцилизумаб подкожно. 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 $1 \times 10^9/l$ възниква при 15,4% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Повишение на ALT или AST до $\geq 3 \times$ ГГН възниква съответно при 9,6% и 3,8% от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно. Нито един от пациентите, лекувани с тоцилизумаб подкожно, не е получил понижение на броя на тромбоцитите до $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Липидни показатели

В проучването със подкожно 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 (Подкожно приложение)

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 двойнослеп, плацебо-контролирана фаза на проучването. Общият профил на безопасност, наблюдаван в групите на лечение с тоцилизумаб, съответства на известния профил на безопасност на тоцилизумаб (вижте 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 проучване с тоцилизумаб е настъпило понижение на броя на неутрофилите под $1 \times 10^9/l$ 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 проучване 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 $< 100 \times 10^3/\mu l$, без свързани с това събития на кървене. Понижение на броя на тромбоцитите под $100 \times 10^3/\mu l$ 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 проучване с тоцилизумаб е настъпило повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $> 3 \text{ ULN}$ 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 проучване с тоцилизумаб, 34% от пациентите са имали продължително повишени стойности на общия холестерол $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), като 15% са имали постоянно повишаване на LDL до $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) в групата с подкожно приложение на тоцилизумаб веднъж седмично.

РА (Интравенозно приложение)

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 (вижте 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 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 проучването 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 МТХ.

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-чревния 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 проучване. Обикновено тези реакции са наблюдавани по време на втората до петата инфузии на тоцилизумаб (вижте точка 4.4). След получаване на разрешението за употреба има съобщения за анафилаксия с летален изход по време на лечение с интравенозна тоцилизумаб (вижте точка 4.4).

Хематологични аномалии

Неутрофили

По време на 6-месечните контролирани клинични проучвания, намаление на броя на неутрофили под $1 \times 10^9/l$ 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 < $1 \times 10^9/l$, това се е случило в рамките на 8 седмици след началото на лечението. Съобщава се за намаление под $0,5 \times 10^9/l$ 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 неутрофили 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 $100 \times 10^3/\mu l$ 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 x ULN е наблюдавано при 2,1% от пациентите на тоцилизумаб 8 mg/kg, в сравнение с 4,9% от пациентите на МТХ, 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. МТХ) 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 $\geq 6,2$ mmol/l, като 15% са получили продължително увеличение на LDL до $\geq 4,1$ 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

По време на лечението с тоцилизумаб могат да се образуват антитела срещу тоцилизумаб. Може да се наблюдава корелация между образуването на антитела и клиничния отговор или нежелани 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.

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 еднократна 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.

Туепне е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е достъпна 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-медирания сигнал. IL-6 е плейотропен провъзпалителен цитокин, произвеждан от редица типове клетки, включително Т- и В-клетките, моноцитите и фибробластите. IL-6 участва в различни физиологични процеси като Т-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 А (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 (вижте точка 4.8).

РА (Подкожно приложение)

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 проучване 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 проучване 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

Проучване 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 проучването е разликата в съотношението на пациентите, които са постигнали ACR20 отговор на 24-та седмица. Резултатите от проучване SC-I са показани в Таблица 2.

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

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg всяка седмица + БМАРЛ N=558	TCZ i.v. 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 проучване SC-I са имали средни изходни стойности на скората 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 подобрене) 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 двойнослепо, контролирано, многоцентрово проучване при пациенти с активен РА (SC-II). Проучване 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 проучване 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 проучване 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%, ACR50 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 проучване 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 подобрене в HAQ-DI на 24-та седмица (промяна от изходното ниво $\geq 0,3$ 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 скората на психичния компонент е 6,22 за рамото на подкожно приложение и 6,54 за рамото на интравенозно приложение, и за скората на физическия компонент също е сходен с 9,49 за рамото на подкожно приложение и 9,65 за рамото на интравенозно приложение.

В проучване 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 подобрене в HAQ-DI на седмица 24 (промяна спрямо изходното $\geq 0,3$ единици) е било по-високо за подкожно приложение на тоцилизумаб всяка седмица (58%) спрямо плацебо (46,8%). SF-36 (средна промяна в скоростите 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 (Подкожно приложение)

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФК/ФД и безопасността (WA28118) е проведено при педиатрични пациенти със сЮИА на възраст 1 до 17 години за определяне на подходящата подкожна доза на тоцилизумаб, с която се постигат сравними ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно 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 интравенозно и са преминали към тоцилизумаб подкожно на изходно ниво.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява всички експлораторни показатели за ефикасност, включително скората 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 интравенозно към тоцилизумаб подкожно, през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

пЮИА (Подкожно приложение)

Клинична ефикасност

Едно 52-седмично открито, многоцентрово проучване на ФК/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 ФК/ФД и профили на безопасност със схемата с интравенозно 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 интравенозно и са преминали към тоцилизумаб подкожно на изходно ниво.

Схемите на лечение с тоцилизумаб подкожно 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 интравенозно при пЮИА.

Експлораторните резултати за ефикасност показват, че тоцилизумаб подкожно подобрява медианата на скората 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 интравенозно към тоцилизумаб подкожно, през целия период на проучването при пациентите в двете групи по телесно тегло (под 30 kg и ≥ 30 kg).

ГКА (Подкожно приложение)

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 рецидивирание 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 (вижте 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 проучването 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	Тоцилизум аб 162 mg s.c. седмично + преднизон за 26 седмици с постепенно намаляване на дозата N=100	Тоцилизум аб 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;	39,06%* (12,46;
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;	35,41%** (10,41;
Други вторични крайни точки				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39**	0,48
Време до първото активиране на ГКА ¹ (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52)			(0,18; 0,82)	(0,20; 1,16)
HR (99% CI)				
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с рецидив; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI);	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26) HR (99% CI)			0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Време до първото активиране на ГКА ¹ (пациенти с ново начало; групи с тоцилизумаб спрямо плацебо + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Кумулативна доза глюкокортикоид (mg)				
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +26)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
медиана на седмица 52 (групи с тоцилизумаб спрямо плацебо +52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Експлораторни крайни точки				

Годишна честота на рецидивирание, 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 $ESR \geq 30$ mm/час** – налага се повишение на дозата на преднизон

Ремисия: липса на активиране 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 подобрене) 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 подобрене) 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 подобрене и на FACIT-Fatigue, и на EQ5D.

Клинична ефикасност

Ефикасността на тоцилизумаб за облекчаване на признаците и симптомите на РА е оценявана в пет рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови проучвания. Проучванията 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 проучване 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 МТХ спрямо плацебо и МТХ. В проучване 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.

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

Проучване II, което е двугодишно проучване с планирани анализи на седмица 24, седмица 52 и седмица 104, оценява 1 196 пациенти с недостатъчно клинично повлияване от МТХ. 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 МТХ (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 проучване, които са били първоначално рандомизирани на плацебо + МТХ, 86 %, са получавали тоцилизумаб 8 mg/kg в условията на открито клинично проучване 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.

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

Проучване 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.

Проучване 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 МТХ (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 проучване I е демонстрирано превъзходството на тоцилизумаб 8 mg/kg срещу активния компаратор МТХ.

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 скор 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 проучване 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 5: Повлияване по ACR при плацебо/MTX/БМАРЛ при контролирани проучвания (% пациенти)

	Проучване I AMBITION		Проучване II LITHE		Проучване III OPTION		Проучване IV TOWARD		Проучване 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 - Тоцилизумаб

MTX - Метотрексат

ПБО - Плацебо

БМАРЛ - Болест-модифициращи антиревматични лекарства

** - $p < 0,01$, TCZ, спрямо ПБО + MTX/БМАРЛ

*** - $p < 0,0001$, TCZ, спрямо ПБО + 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 проучване II, при пациентите, които не са се повлияли достатъчно от МТХ, 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 6).

В откритото разширение на проучване II, инхибирането на прогресията на структурното увреждане на ставите при пациентите, лекувани с тоцилизумаб плюс МТХ, 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 МТХ ($p < 0,0001$), в сравнение с болните, рандомизирани да получават плацебо плюс МТХ.

Таблица 6: Средни рентгенографски промени за 52 седмици в проучване II

	ПБО + МТХ (+ TCZ от седмица 24) N = 393	TCZ 8 mg/kg + МТХ 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**

ПБО - Плацебо

МТХ - Метотрексат

TCZ - Тоцилизумаб

JSN - Стесняване на ставното пространство

* - $p \leq 0,0001$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

** - $p < 0,005$, TCZ спрямо ПБО + МТХ

След 1 година лечение с тоцилизумаб плюс МТХ, 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 МТХ ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). 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 подобрене 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 подобрене в скор на HAQ-DI е наблюдавано при пациенти, лекувани с тоцилизумаб, в сравнение с пациенти, лекувани с БМАРЛ. По време на открития период на проучване II подобренето 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 МТХ, в сравнение с -0,39 в групата на плацебо + МТХ. Средната промяна на HAQ-DI се поддържа до седмица 104 в групата с тоцилизумаб 8 mg/kg плюс МТХ (- 0,61).

Нива на хемоглобина

При лечението с тоцилизумаб е наблюдавано статистически значимо подобрене 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 МТХ или при които продължителното лечение с МТХ се счита за неподходящо (включително неадекватно отговорили на лечението с МТХ). 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 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 р 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 безопасност на тоцилизумаб и докладваните нежелани лекарствени 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 СТС. Единадесет (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 СТС. 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 (вижте 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 $\pm$ SD) са оценени за доза 8 mg/kg тоцилизумаб, прилагана през 4 седмици: площ под кривата в стационарно състояние (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h μ g/ml, минимална концентрация (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml и максимална концентрация (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml, и коефициентите на кумулиране за AUC и C_{max} са малки, съответно 1,32 и 1,09. Коефициентът на кумулиране е по-висок за C_{min} (2,49), което е очаквано въз основа на приноса на нелинейния клирънс при по-ниски концентрации. Стационарно състояние е достигнато след първото приложение на C_{max} и след 8 и 20 седмици за AUC и C_{min} съответно. AUC, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб се увеличават с увеличаване на телесното тегло. При телесно тегло ≥ 100 kg прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са $50\,000 \pm 16\,800$ μ g•h/ml; $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, и $226 \pm 50,3$ μ g/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 (вижте 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, веднъж чрез линеен клирънс и веднъж чрез зависим от концентрацията нелинейен клирънс. Линеят клирънс е оценяван като показател в популационния фармакокинетичен анализ 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.

$t_{1/2}$ на тоцилизумаб зависи от концентрацията. В стационарно състояние след приложение на доза 8 mg/kg през 4 седмици ефективният $t_{1/2}$ намалява при намаление на концентрациите в интервал на дозиране от 18 дни до 6 дни.

Линейност

Фармакокинетичните показатели на тоцилизумаб не се променят с времето. Увеличение на AUC и C_{min} , по-голямо от пропорционалното на дозата, е наблюдавано при дози от 4 и 8 mg/kg през 4 седмици. C_{max} се увеличава пропорционално на дозата. В стационарно състояние прогнозните AUC и C_{min} 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 ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC_{1 седмица}, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно $7\,970 \pm 3\,432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$, и $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Коефициентите на кумулиране за AUC, C_{min} и C_{max} са съответно 6,32, 6,30 и 5,27. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC, C_{min} и C_{max} .

За дозата 162 mg през седмица, прогнозираните средни стойности ($\pm$ SD) в стационарно състояние на AUC_{2 седмица}, C_{min} и C_{max} на тоцилизумаб са съответно $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$, и $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Коефициентите на кумулиране за AUC, C_{min} и C_{max} са съответно 2,67, 6,02 и 2,12. Стационарно състояние е достигнато след 12 седмици за AUC и C_{min} , и след 10 седмици за C_{max} .

Абсорбция

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

Елиминиране

При подкожно приложение ефективното $t_{1/2}$ 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 интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 12 mg/kg интравенозно на всеки 2 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg подкожно всяка седмица (пациенти с тегло ≥ 30 kg), 162 mg подкожно 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 $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при сЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg QW $\geq$ 30 kg	162 mg Q2W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C _{mean} (µg/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Кумулационна C _{max}	3,66	1,88
Кумулационна C _{min}	4,39	3,21
Кумулационна C _{mean} или AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със подкожно приложение

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

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти със сЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно 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 t_{1/2} 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 се характеризира от популационен фармакокинетичен анализ, който включва 237 пациенти, лекувани с 8 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg интравенозно на всеки 4 седмици (пациенти с тегло под 30 kg), 162 mg s.c. на всеки 2 седмици (пациенти с тегло $\geq$ 30 kg) или 162 mg подкожно на всеки 3 седмици (пациенти с тегло под 30 kg).

Таблица 9: Прогнозни ФК показатели средно $\pm$ SD в стационарно състояние след подкожно приложение при пЮИА

ФК показател на тоцилизумаб	162 mg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg Q3W под 30 kg
C _{max} (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{avg} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8

Кумуляционна $C_{\max}$	1,72	1,32
Кумуляционна $C_{\min}$	3,58	2,08
Кумуляционна C_{mean} или AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 седмица или 3 седмици за двете схеми на лечение със подкожно приложение

След интравенозно 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 подкожно приложение приблизително 90% от стационарното състояние се достига към Седмица 12 за двете схеми на лечение – 162 mg подкожно Q2W и Q3W.

Абсорбция

След подкожно приложение при пациенти с пЮИА абсорбционният полуживот е около 2 дни, а бионаличността на лекарствената форма за подкожно 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 (вижте Таблица 9).

След подкожно приложение ефективното $t_{1/2}$ на тоцилизумаб при пациенти с пЮИА е до 10 дни при пациентите < 30 kg (162 mg подкожно Q3W) и до 7 дни при пациентите ≥ 30 kg (162 mg подкожно 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 (вижте Таблица 10).

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

ФК показател на тоцилизумаб	Подкожно приложение	
	162 mg през седмица	162 mg веднъж седмично
$C_{\max}$ (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4

C _{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{mean} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
C _{max} при кумулиране	2,18	8,88
C _{min} при кумулиране	5,61	9,59
C _{mean} или AUC _τ при кумулиране*	2,81	10,91

*τ = 1 седмица или 2 седмици за двете схеми на лечение със подкожно 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 (AUC_τ) 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, C_{avg} 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, C_{avg} 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, t_{1/2} на абсорбция е около 4 дни. Бионаличността на формата за подкожно приложение е 0,8. Медианата на стойностите на T_{max} 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_{1/2} 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_{1/2} 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 ФК 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 (вижте 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 на токсичността при маймуни cynomolgus 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 маймуни cynomolgus и репродуктивното поведение при мишки с IL-6 дефицит не се засяга. Тоцилизумаб, приложен при маймуни cynomolgus в началото на бременността, не оказва преки или косвени вредни ефекти върху бременността или ембрионално-феталното развитие. При висока системна експозиция (> 100 x 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.

Неклиничният профил на безопасност на тоцилизумаб при маймуни cynomolgus не предполага разлика между интравенозно и подкожно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-аргинин

L-хистидин

L-млечна киселина

Натриев хлорид

Полисорбат 80 (E 433)

Хлороводородна киселина (E 507) и/или натриев хидроксид (E 524) (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

Предварително напълнени писалки може да се съхраняват на стайна температура (до 30 °C) еднократно, за период до 14 дни. Предварително напълнените писалки трябва да се пазят от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 14-дневния период на стайна температура (до 30 °C) или до първоначалната дата на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,9 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I), със закрепена игла от неръждаема стомана с капачка без латекс, глава на буталото (бромобутилова гума), съдържаща 162 mg Туенне сглобени в предварително напълнена писалка.

Опаковки, съдържащи по 1 и 4 предварително напълнени писалки и групови опаковки, съдържащи 12 (3 опаковки от 4) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Туенне 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, като се изчака поне 45 минути, преди да се инжектира Туенне. Писалката не трябва да се разклаща. След сваляне на капачката, инжектирането трябва да започне незабавно, за да се предотврати изсъхване на лекарството и запушване на иглата. Ако предварително напълнената писалка не се използва незабавно след сваляне на капачката, трябва да я изхвърлите в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

Ако след натискане на бутона за включване оранжевият индикатор не се движи, Вие трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер. **Не се** опитвайте да използвате наново предварително напълнената писалка. Не повтаряйте инжектирането с друга предварително напълнена писалка. Обадете се на Вашия медицински специалист за помощ.

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

Подробни указания за приложението на Туепне 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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023

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. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Швейцария

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Аржентина

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вижте. 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 датите за подаване на ПДБ и актуализацията на ПУР съвпадат, те могат да бъдат подадени 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 подпишат/прилагат Туенне, 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
 - Внимателен подход трябва да се приложи, когато се обмисля започване на лечение с тоцилизумаб при пациенти с повишени трансаминази ALT или AST над 1,5 x 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 чревни язви
- 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 инжекцията/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 Туепне, 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 Туепне. Пациентите трябва да се проследяват с тестове за чернодробна функция. 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

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Туепне 20 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
тоцилизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 80 mg тоцилизумаб.
1 флакон съдържа 200 mg тоцилизумаб.
1 флакон съдържа 400 mg тоцилизумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, Е 507 и/или Е 524, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

80 mg/4 ml
1 флакон с 4 ml
4 флакона с 4 ml

200 mg/10 ml
1 флакон с 10 ml
4 флакона с 10 ml

400 mg/20 ml
1 флакон с 20 ml
4 флакона с 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 ЛЕКАРСТВЕНИЙТ 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 във външната картонена 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**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/005
EU/1/23/1754/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено 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

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Туепне 20 mg/ml стерилен концентрат
тоцилизумаб
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туепне 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-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, Е 507 и/или Е 524, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка

4 предварително напълнени спринцовки

12 предварително напълнени спринцовки

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените спринцовки може да се съхраняват еднократно, за период до 14 дни при или под 30 °C.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: //

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

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tyenne 162 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Tyenne 162 mg инжекция
тоцилизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

162 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (C BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туепне 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-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, Е 507 и/или Е 524, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 предварително напълнена писалка

4 предварително напълнени писалки

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените писалки може да се съхраняват еднократно, за период до 14 дни при или под 30 °С.

Съхранявайте предварително напълнените писалки във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: //

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

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tyenne 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

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (С BLUE BOX) - Групова опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туепне 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-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, Е 507 и/или Е 524, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Групова опаковка: 12 (3 опаковки от 4) предварително напълнена писалки

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнените писалки може да се съхраняват еднократно, за период до 14 дни при или под 30 °C.

Съхранявайте предварително напълнените писалки във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: //

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

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tyenne 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

ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX) - Групова опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Туепне 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-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, Е 507 и/или Е 524, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
4 предварително напълнена писалки. Част от групова опаковка, не може да се продава отделно.

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Предварително напълнените писалки може да се съхраняват еднократно, за период до 14 дни при или под 30 °C.

Съхранявайте предварително напълнените писалки във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Дата на изваждане от хладилника: //

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

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1754/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

По ограничено лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Tyenne 162 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Туенне 162 mg инжекция
тоцилизумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

162 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Туепне 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.
- 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 за пациента**, която съдържа важна информация за безопасност, която е необходимо да знаете преди и по време на лечението с Туепне.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Туепне и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Туепне
3. Как се прилага Туепне
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Туепне
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Туепне и за какво се използва

Туепне 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. Туепне 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 Туепне забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

- **Туепне се използва за лечение на възрастни с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА)**, автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са действали достатъчно добре. Туепне обикновено се прилага в комбинация с метотрексат, но може да се приложи и самостоятелно, ако Вашият лекар прецени, че метотрексат не е подходящ.
- Туепне 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.
- **Туепне се използва също за лечение на деца със сЮИА.** Туепне 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. Туепне се използва за

подобряване на симптомите на сЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.

- **Туепне се използва за лечение на деца с пЮИА.** Туепне 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. Туепне се използва за подобряване на симптомите на пЮИА и може да се прилага в комбинация с метотрексат или самостоятелно.
- **Туепне 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.
- **Туепне 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 бъде приложен Туепне

Не трябва да Ви се прилага Туепне

- ако сте **алергични** към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в Точка 6).
 - 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 Туепне.

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните или кожен обрив по време на или след инфузията, **тогава уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако имате някакъв вид **инфекция**, краткотрайна или продължителна, или ако често имате инфекции. Ако не се чувствате добре, **уведомете веднага Вашия лекар.** Туепне 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 Туепне. 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 Туепне, 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 Туенпе освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Туенпе.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Туенпе.
- 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 Туенпе.
- 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 Туенпе 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.

Децата и юноши

Туенпе 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 Туенпе.

Други лекарства и Туенпе

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. Туенпе 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 органа трансплантация
- бензодиазепини (напр. темазепам), използван за облекчаване на тревожност.

Относно ваксинациите, моля, вижте раздела за предупреждения по-горе.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на Туенпе с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮОИА или пЮОИА.

Бременност, кърмене и фертилитет

Туепне 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 Туепне, 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 Туепне преминава в кърмата.

Наличните до момента данни не показват никакъв 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.

Туепне съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,24 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml. Това количество е еквивалентно на 0,012 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Туепне обаче се разрежда в инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%). Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Туепне съдържа полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 80 mg/4 ml, 2 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 200 mg/10 ml и 4 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 400 mg/20 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или Вашето дете има установени алергии.

3. Как се прилага Туепне

Това лекарство се отпуска по ограничено лекарско предписание от Вашия лекар.

Туепне ще Ви се прилага **чрез вливане във вена, от лекар или медицинска сестра**. Те ще разреждат разтвора, ще нагласят интравенозната инфузия и ще Ви наблюдават по време на и след лечението.

Възрастни пациенти с РА

Обичайната доза Туепне 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 Туепне 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 Туепне 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 Туепне 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 Туепне 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, Туепне ще се прилага веднъж на всеки 4 седмици чрез вливане във вената (интравенозна инфузия) в продължение на един час.

Пациенти с CRS

Обичайната доза Туепне 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.

Туепне може да се прилага самостоятелно или в комбинация с кортикостероиди.

Пациенти с COVID-19

Обичайната доза Туепне е 8 mg за всеки kg телесно тегло. Може да бъде необходима втора доза.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Туепне

Тъй като Туепне 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 Туепне

Тъй като Туепне 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 Туепне

Не трябва да спирате употребата на Туепне 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, Туепне може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза Туепне.

Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.

Те са честни: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време на 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 1 000 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 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 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, замаяване, високо кръвно налягане
- разязвявания 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 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 1 000 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 са с фатален изход (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- нисък брой на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и тромбоцитите при изследване на кръвта
- чернодробна недостатъчност

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.

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](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Туепне

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Туепне

- Активното вещество е 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).
- Другите съставки са L-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, полисорбат 80 (E 433), хлороводородна киселина (E 507) и/или натриев хидроксид (E 524), вода за инжекции. По отношение на натрия и полисорбат 80, моля, вижте точка 2 „Туепне съдържа натрий“ и „Туепне съдържа полисорбат 80“ по-горе.

Как изглежда Туепне и какво съдържа опаковката

Туепне е концентрат за инфузионен разтвор. Концентратът е бистра до опалесцентна, безцветна до бледожълта течност.

Туепне се доставя във флакони, съдържащи 4 ml, 10 ml и 20 ml концентрат за инфузионен разтвор. Всяка опаковка съдържа 1 или 4 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36 8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

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 и безцветни до бледожълти и не съдържат видими частици.

Използвайте стерилна игла и спринцовка, за да пригответе Туенне.

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

При спазване на асептични условия, от 100 ml инфузионен сак се изтегля обем стерилен апирирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор на натриев хлорид от 100 ml инфузионен сак, равен на обема на Туенне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туенне 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 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 апирирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туенне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туенне 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 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, апирирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туенне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туенне 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 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 апирирогенен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) или 4,5 mg/ml (0,45%), равен на обема на Туенне концентрат, необходим за дозата на пациента. Необходимото количество Туенне 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 50 ml. За смесване на разтвора внимателно обърнете инфузионния сак, за да се избегне образуването на пяна.

Туенне 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

Туенне 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка 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 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 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 лекарствени 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 Туенне.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Туенне и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Туенне
3. Как да използвате Туенне
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Туенне
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Туенне и за какво се използва

Туенне 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. Туенне се използва за лечение на:

- **на възрастни с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА)**, автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са действали достатъчно добре.
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

Туенне 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 Туенне забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Туепне обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. Туепне 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.

Туепне 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. Намалването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на Туепне 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.

Туепне се използва за подобрене 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.

Туепне 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 Туепне

Не използвайте Туепне

- 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).
- 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 Туепне.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Туепне

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на Туепне, 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.** Туепне 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 Туепне. 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 Туепне, 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 Туепне освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Туепне.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Туепне.
- 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 Туепне.
- 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 получите Туепне, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

Деца и юноши

Туепне предварително напълнена спринцовка не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 1 година.

Туепне не трябва да се прилага на деца със сЮИА (системен ювенилен идиопатичен артрит), 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 Туепне.

Други лекарства и Туепне

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Туепне 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.

Относно ваксинациите, моля, вижте раздела за предупреждения по-горе.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на Туепне с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

Бременност, кърмене и фертилитет

Туепне 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 Туепне, 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 Туепне 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.

Туепне съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,9 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Туепне съдържа полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка спринцовка с 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да се вземат предвид известните алергии на пациентите. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или Вашето дете има установени алергии.

3. Как да използвате Туепне

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 медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮОИА, пЮОИА или ГКА.

Възрастни пациенти с РА

Препоръчителната доза за възрастни с РА (ревматоиден артрит) и ГКА (гигантоклетъчен артериит) е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), приложена веднъж седмично.

Деца и юноши със сЮОИА (на възраст 1 и повече години)

Обичайната доза на Туепне зависи от Вашето тегло.

- Ако пациентът тежи **по-малко от 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 Туепне зависи от теглото на пациента.

- Ако пациентът тежи **по-малко от 30 kg**, дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка), веднъж на всеки 3 седмици
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**, дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена спринцовка) веднъж на всеки 2 седмици.

Туепне се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно). В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с Туепне. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с Туепне. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате Туепне сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират Туепне 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 Туепне

Тъй като Туепне 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 Туепне 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 Туепне, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Ако дете или юноша с пЮИА пропусне или забрави доза

Много е важно да се използва Туепне 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 Туепне, обадете се на лекаря или на фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Туепне

Не трябва да спирате употребата на Туепне 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, Туеппе може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза Туеппе.

Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.

Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време на 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 1 000 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 10 души

- 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 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, замаяване, високо кръвно налягане
- разязвявания 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 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 1 000 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 са с фатален изход (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- 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](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Туеппе

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 EXP и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват на стайна температура (до 30°C) за еднократен период до 14 дни. Предварително напълнените спринцовки трябва да се пазят от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 14-дневния период на стайна температура (до 30 °C) или до първоначалната дата на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.

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

Спринцовката не трябва да се разклаща.

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Туенне

Активното вещество е тоцилизумаб.

- Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.

Другите съставки са L-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, Е 433, хлороводородна киселина (Е 507) и/или натриев хидроксид (Е 524), вода за инъекции. По отношение на натрия и полисорбат 80, моля, вижте точка 2 „Туенне съдържа натрий“ и „Туенне съдържа полисорбат 80“ по-горе.

Как изглежда Туенне и какво съдържа опаковката

Туенне е инжекционен разтвор. Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

Туенне се доставя в предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Всяка опаковка, съдържа 1, 4 или 12 предварително напълнени спринцовки. **Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.**

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Указания за употреба

Прочетете тези Указания за употреба, преди да използвате Вашата предварително напълнена спринцовка Туепне и всеки път, когато я получите с предписана рецепта.

Важна информация

- Прочетете листовката, която се предоставя с Вашата предварително напълнена спринцовка Туепне за важна информация, която трябва да знаете, преди да я използвате.
- Преди да използвате Туепне предварително напълнена спринцовка за първи път, уверете се, че Вашият лекар е показал на Вас или на Вашия болногледач правилния начин на използване. Обърнете внимание, че спринцовката се доставя в отворен пластмасов блистер.
- Хората, които са слепи или имат проблеми със зрението, не трябва да използват предварително напълнената спринцовка Туепне без помощта на лице, обучено да използва предварително напълнената спринцовка Туепне.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения.

Съхранение на Туепне предварително напълнени спринцовка

- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в хладилник между 2 °C и 8 °C.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната ѝ кутия, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка на място, недостъпно за деца.

Не замразявайте Туепне.

Не използвайте Туепне предварително напълнена спринцовка, която е била замразена или оставена на пряка слънчева светлина, защото това може да доведе до заболяване.

Използване на предварително напълнена спринцовка Туепне

- Винаги инжектирайте Туепне, като използвате техниката, на която Ви е обучил Вашият лекар.
- Предварително напълнената спринцовка Туепне е само за еднократна употреба (една доза).

Не използвайте Вашата предварително напълнената спринцовка Туепне заедно с друг човек. Може да заразите друг човек или да се инфектирате.

- Предварително напълнената спринцовка Туепне има прозрачен предпазител на иглата, който я покрива след приключване на инжектирането

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако картонената опаковка е отворена или повредена.

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност.

Дори да не можете да видите счупването, предварително напълнената спринцовка може да е счупена.

Не сваляйте капачка на иглата от предварително напълнената спринцовка, докато не сте готови да инжектирате.

Не използвайте повторно една и съща предварително напълнена спринцовка, защото това може да доведе до инфекция.

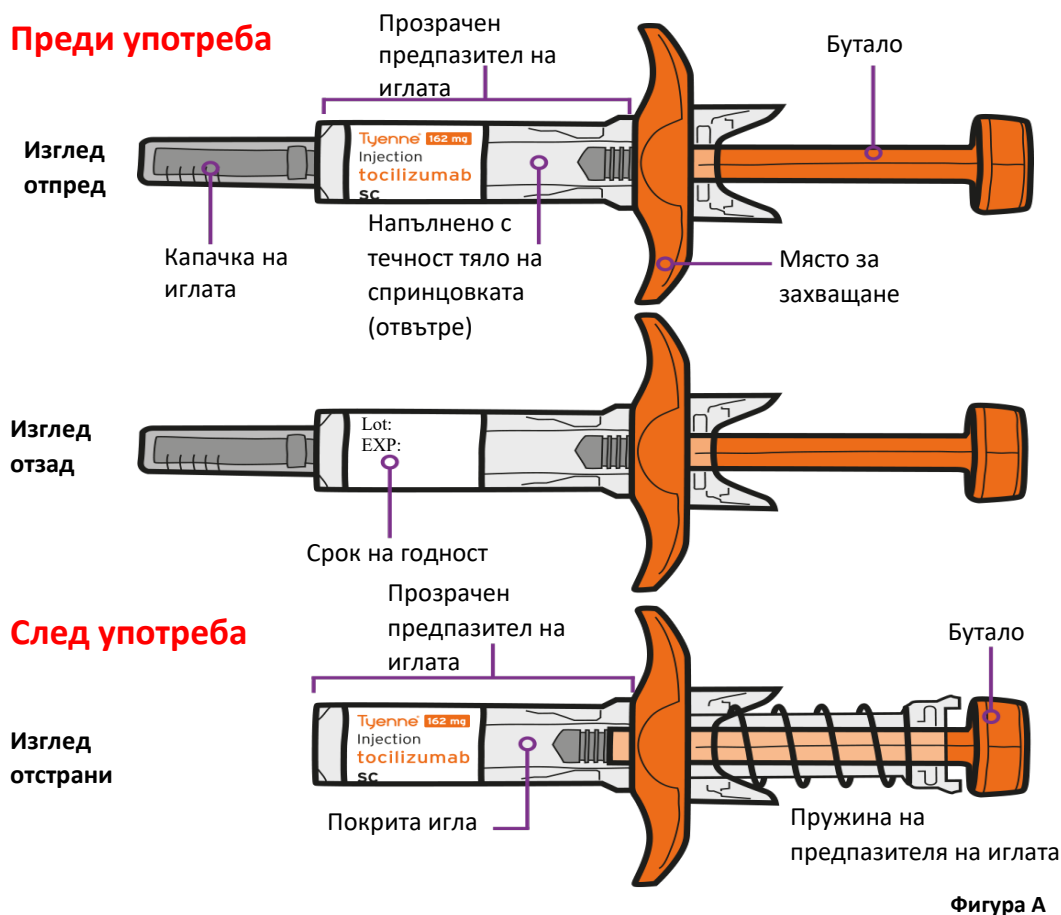
Пътуване с предварително напълнена спринцовка Туепне

- Ако е необходимо, например при пътуване, предварително напълнената спринцовка Туепне може да се съхранява на стайна температура (до 30 °C) до 14 дни.
- Изхвърлете Туепне, която е била съхранявана на стайна температура (до 30 °C) и не е била използвана в рамките на 14 дни.

- Когато пътувате със самолет, винаги информирайте авиокомпанията и Вашия лекар, за това, че носите лекарството за инжектиране със себе си. Винаги носете Туенне в ръчния си багаж, тъй като в зоната за багаж на самолета може да е много студено и Туенне може да замръзне.

Вашата предварително напълнена спринцовка Туенне

Преди употреба



Не се опитвайте да активирате прозрачния предпазител на иглата преди инжектиране.

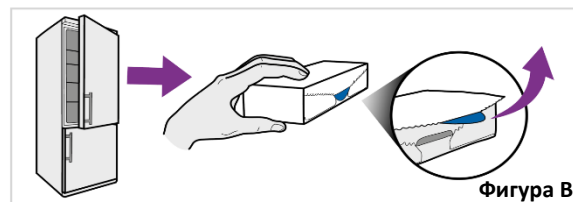
СТЪПКА: 1 Подгответе се за инжекцията

- 1.1 Подгответе чиста равна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.
- 1.2 Ще имате нужда и от (Фигура Б)

- 1 тампон със спирт за почистване на мястото преди инжектиране
- 1 стерилен памучен тампон или марля, които да използвате след инжектирането
- 1 контейнер за остри отпадъци за безопасно изхвърляне на капачката на иглата и използваната спринцовка (вижте Стъпка 7 „Изхвърляне на Вашата спринцовка“).



1.3 Извадете опаковката Туенне от хладилника и я отворете (**Фигура В**)



Фигура В

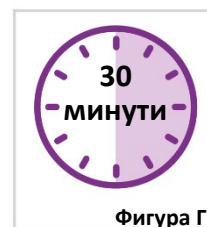
1.4 Извадете пластмасовия блистер Туенне от картонената опаковка:

Поставете пластмасовия блистер с предварително напълнената спринцовка върху чиста равна повърхност.

1.5 Оставете предварително напълнената спринцовка в нейния пластмасов блистер до достигане на стайна температура за 30 минути преди употреба (**Фигура Г**). Инжектирането на студено лекарство може да причини дискомфорт при инжектирането и да затрудни натискането на буталото.

Не ускорявайте процеса на затопляне по никакъв начин, като например в микровълнова фурна, поставяне на спринцовката в гореща вода или на пряка слънчева светлина.

Не отстранявайте капачката на иглата, докато оставяте предварително напълнената спринцовка Туенне да достигне стайна температура



Фигура Г

1.6 Подгответе и проверете Вашите записки за предишни места на инжектиране. Това ще Ви помогне да изберете подходящото място за поставяне за тази инжекция (вижте **Стъпка 8** „Запишете вашата инжекция“).

СТЪПКА: 2 Измийте ръцете си

2.1 Измийте добре ръцете си със сапун и вода и ги подсушете с чиста кърпа (**Фигура Д**).



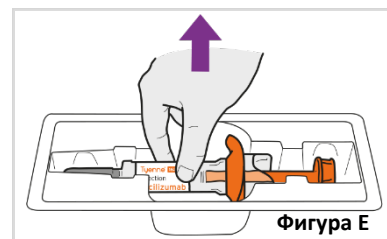
Фигура Д

СТЪПКА: 3 Проверете иглата

Извадете предварително напълнената спринцовка Tyenno от пластмасовия блистер

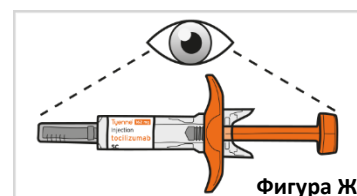
- Поставете два пръста от двете страни в средата на прозрачния предпазител на иглата.
- Издърпайте предварително напълнената спринцовка право нагоре и извън блистера (Фигура Е).

Не хващайте предварително напълнената спринцовка за буталото или капачката на иглата. Това може да повреди предварително напълнената спринцовка или да активира прозрачния предпазител на иглата.

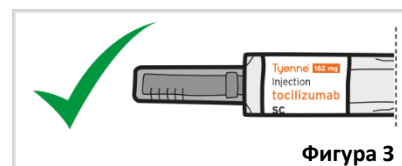


3.1 Проверете Вашата предварително напълнена спринцовка, за да сте сигурни, че:

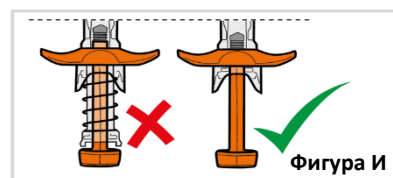
- Предварително напълнената спринцовка, прозрачният предпазител на иглата и капачката на иглата не са пукнати или повредени (Фигура Ж)



- Капачката на иглата е здраво закрепена (Фигура З).



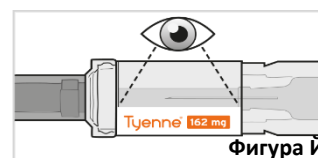
- Пружината на предпазителя на иглата не е разтегната (Фигура И).



Не използвайте спринцовката, ако има някакви признаци на повреда. Ако е повредена, незабавно се свържете с Вашия медицински специалист или фармацевт и изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри предмети (вижте **Стъпка 7 „Изхвърляне на Вашата спринцовка“**).

3.2 Проверете течността през прозрачния прозорец на спринцовката, за да сте сигурни, че:

- Лекарството е бистро, безцветно до бледожълто и не съдържа частици и люспи (Фигура Й).



Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна, с променен цвят, съдържа частици или люспи, или изглежда повредена. Ако течността е мътна, с променен цвят, съдържа частици или люспи, се свържете незабавно с Вашия медицински специалист или фармацевт и изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри отпадъци (вижте **Стъпка 7 „Изхвърляне на Вашата спринцовка“**).

3.3 Проверете етикета на предварително напълнената спринцовка за да сте сигурни, че:

- Името на предварително напълнената спринцовка е **Туенне (Фигура К)**.
- Срокът на годност (EXP) на предварително напълнената спринцовката не е изтекъл (**Фигура К**).

Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:

- Името на предварително напълнената спринцовка не е **Туенне**.
- Срокът на годност на етикета е изтекъл.

Ако етикета не съдържа **Туенне** или срокът на годност е изтекъл, се свържете незабавно с Вашия медицински специалист или фармацевт и изхвърлете спринцовката в контейнера за изхвърляне на остри предмети (вижте **Стъпка 7 „Изхвърляне на Вашата спринцовка“**)

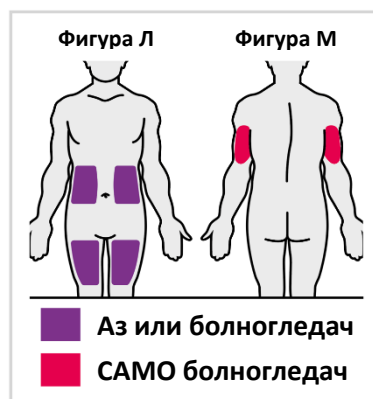
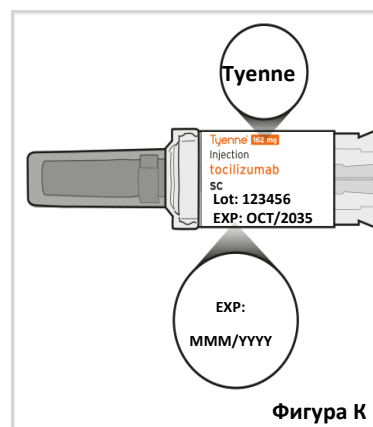
СТЪПКА 4: Изберете място на инжектиране (Фигура Л)

4.1 Изберете място на инжектиране (**Фигура Л**)

- Предната част на бедрото, или
- Областта на корема (долната част на корема) с изключение на участъка от 5 сантиметра около пъпа
- Ако инжектирате на някой друг, можете да използвате външната част на мишницата (**Фигура М**).

Не се опитвайте да използвате външната част на мишницата сами. Инжектирайте само в показаните места.

4.2 Избирайте различно място за инжектиране (най-малко 3 см от последното инжектирано място) за всяка нова инжекция, за да намалите зачервяване, дразнене или други кожни проблеми.



Не инжектирайте на места, която е болезнена (чувствителна), натъртена, зачервена, уплътнена, с белези или където имате стрии, бенки или татуировки.

Ако имате псориазис, **не** инжектирайте в лезии или червени, удебелени, надигнати или люспести петна.

СТЪПКА 5: Почистете мястото на инжектиране

5.1 Избършете кожата на мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, с кръгови движения за да я почистите (**Фигура Н**). Оставете кожата да изсъхне преди инжектиране.

Не духайте и не докосвайте мястото на инжектиране след почистване



СТЪПКА 6: Инжектирайте лекарството

6.1 Отстранете капачката на иглата

- Хванете предварително напълнената спринцовката за прозрачния предпазител на иглата в едната ръка (**Фигура О**).
- Използвайте другата си ръка, за да махнете капачката на иглата, като издърпате капачката на право (**Фигура О**).

Не дръжте буталото, докато отстранявате капачката на иглата.

Ако не можете да свалите капачката на иглата, трябва да поискате помощ от човека, който се грижи за Вас или да се свържете с Вашия медицински специалист.

- Изхвърлете капачката на иглата в контейнера за остри предмети.

Може да видите капки течност на върха на иглата. Това е нормално и няма да повлияе на Вашата доза.

Не докосвайте иглата и не я оставяйте да се допира до някаква повърхност, след като махнете капачката на иглата, защото това може да причини случайно убождане с игла.

6.2 Захванете кожата

- С Вашата свободна ръка внимателно захванете кожата около мястото, на което планирате да инжектирате (без да го прищипвате или да докосвате почистената област), за да избегнете инжектиране в мускул (**Фигура П**). Инжектирането в мускул може да причини дискомфорт.

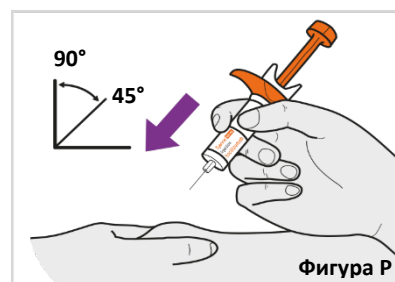


6.3 Вкарайте иглата

Хванете спринцовката с другата ръка като молив.

- С бързо, рязко движение вкарайте иглата докрай в захванатата кожа под ъгъл между 45° до 90° (**Фигура Р**). Поставете инжекцията под ъгъла, който Вашият лекар Ви е казал да използвате.

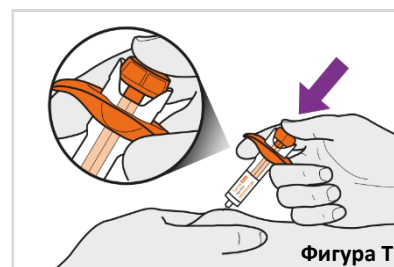
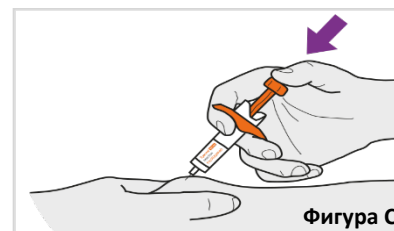
Важно е да изберете правилния ъгъл, за да сте сигурни, че лекарството е правилно поставено под кожата (в мастната тъкан), или инжекцията може да е болезнена и лекарството може да не подейства.



6.4 Инжектирайте

- Използвайте палеца си, за да натиснете леко буталото докрай (**Фигура С**)
- Задръжте буталото натиснато, за да инжектирате цялата доза, докато не можете да натискате повече (**Фигура Т**).

Не изваждайте иглата от кожата, когато буталото достигне до края.



6.5 Завършете инжектирането

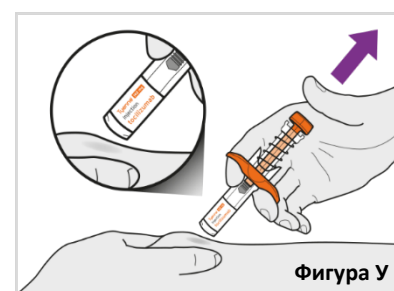
- Дръжте спринцовката здраво, без да я местите, под същия ъгъл, под който е вкарана.
- Бавно отпуснете палеца си от буталото. Буталото ще се движи нагоре. Предпазителят ще извади иглата от кожата и ще покрие иглата (**Фигура У**).
- Освободете захванатата кожа

Важно: Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако:

- Прозрачният предпазител на иглата не покрива иглата след инжектиране.
Инжектирането на неправилно количество лекарство може да повлияе на Вашето лечение.

Не използвайте повторно спринцовка, дори ако не е инжектирано цялото лекарство.

Не се опитвайте да поставите отново капачката на иглата, тъй като това може да доведе до нараняване с иглата.



6.6 След Инжектиране

Ако на мястото на инжектиране има кръв или течност, леко притиснете памучен тампон или марля върху кожата (**Фигура Ф**). Ако е необходимо, можете да използвате лепенка.

Не разтривайте мястото на инжектиране.



СТЪПКА 7: Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

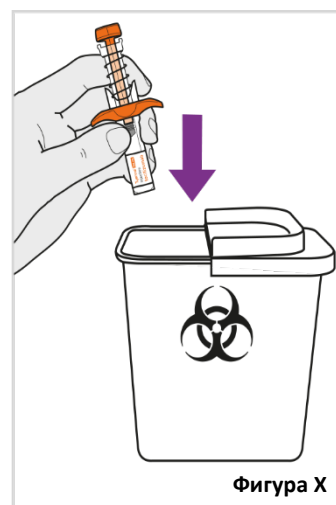
7.1 Поставете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци непосредствено след употреба (**Фигура Х**).

Ако нямате контейнер за изхвърляне на остри отпадъци, можете да използвате контейнер за домашни отпадъци, който е:

- Изработен от пластмаса с висока плътност;
- Може да се затваря с плътно прилепващ, устойчив на пробиване капак, който ще предотврати излизането на остри предмети,
- Изправен и стабилен по време на употреба,
- Устойчив на протичане и е
- Правилно надписан с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.

Когато Вашият контейнер за остри отпадъци е почти пълен, ще трябва да следвате местните разпоредби за правилно изхвърляне на контейнера за остри отпадъци. **Не** изхвърляйте използваните спринцовки в контейнера за домашни отпадъци.

Не изхвърляйте използвания контейнер за изхвърляне на остри предмети в контейнера за домашни отпадъци, освен ако местните разпоредби позволяват това.



Не рециклирайте използвания контейнер за изхвърляне на остри отпадъци.

Съхранявайте предварително напълнените спринцовки Туепе и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца

СТЪПКА 8: Запишете Вашата инжекция

8.1 За да ви помогне да запомните кога и къде да поставите следващата си инжекция, запишете си датата, часа и конкретната част от Вашето тяло, където сте поставили инжекцията. (**Фигура Ц**).

Може също да е полезно да си запишете всички въпроси или притеснения относно инжектирането, за да можете да попитате Вашия лекар.

Ако имате въпроси или притеснения относно Вашата предварително напълнена спринцовка



Туеппе, моля, свържете се с Вашия лекар, запознат с Туеппе.

Листовка: информация за потребителя

Туенне 162 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка 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 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 лекарствени 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 Туенне.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Туенне и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Туенне
3. Как да използвате Туенне
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Туенне
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Туенне и за какво се използва

Туенне 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. Туенне се използва за лечение на:

- **на възрастни с умерен до тежък активен ревматоиден артрит (РА)**, автоимунно заболяване, ако предходните лечения не са действали достатъчно добре.
- **възрастни с тежък, активен и прогресиращ ревматоиден артрит (РА)**, които не са имали предшестващо лечение с метотрексат.

Туенне 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 Туенне забавя увреждането на хрущяла и костите, предизвикано от заболяването, и подобрява възможността Ви да извършвате нормални ежедневни дейности.

Туепне обикновено се прилага в комбинация с друго лекарство за РА, наречено метотрексат. Туепне 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.

Туепне 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. Намалването на дозата на стероидите може също да доведе до активизиране на ГКА. Добавянето на Туепне 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.

Туепне се използва за подобрене 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.

Туепне 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 Туепне

Не използвайте Туепне

- ако Вие или дете пациент, за което се грижите, сте алергични към тоцилизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вие или дете пациент, за което се грижите, имате активна, тежка инфекция.

Ако някое от тези състояния се отнася до Вас, говорете с лекаря. Не използвайте Туепне.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Туепне.

- Ако получите **алергични реакции** като стягане в гърдите, хрипове, силен световъртеж или замаяване, подуване на устните, езика, лицето или сърбеж по кожата, уртикария или обрив по време на или след инжекцията, тогава **уведомете незабавно Вашия лекар.**
- Ако получите симптоми на алергична реакция след приложение на Туепне, 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.** Туепне

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 Туепне. 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 Туепне, 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 Туепне освен ако не се налага спешно започване на терапия. Някои видове ваксини не трябва да се правят, докато получавате Туепне.
- Уведомете Вашия лекар ако имате **рак**. Вашият лекар трябва да реши дали въпреки това може да Ви се дава Туепне.
- 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 Туепне.
- 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 получите Туепне, за да определи дали имате нисък брой на белите кръвни клетки, нисък брой на тромбоцитите или високи нива на чернодробните ензими.

Деца и юноши

Туепне предварително напълнена писалка не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 12 години.

Туепне не трябва да се прилага на деца със сЮИА (системен ювенилен идиопатичен артрит), 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 Туепне.

Други лекарства и Туепне

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства, или наскоро сте приемали такива. Туепне 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.

Относно ваксинациите, моля, вижте раздела за предупреждения по-горе.

Поради липса на клиничен опит не се препоръчва употребата на Туепне с други биологични лекарства за лечение на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

Бременност, кърмене и фертилитет

Туепне 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 Туепне, 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 Туепне преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство може да предизвика замаяване. Ако се почувствате замаяни, не трябва да шофирате или да работите с машини.

Туепне съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,9 ml, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Туепне съдържа полисорбат 80

Този лекарствен продукт съдържа 0,18 mg полисорбат 80 във всяка писалка с 162 mg/0,9 ml, които са еквивалентни на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или Вашето дете има установени алергии.

3. Как да използвате Туепне

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 медицински специалисти с опит в диагностицирането и лечението на РА, сЮИА, пЮИА или ГКА.

Възрастни пациенти с РА или ГКА

Препоръчителната доза за възрастни с РА (ревматоиден артрит) и ГКА (гигантоклетъчен артериит) е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка), приложена веднъж седмично.

Юноши със сЮИА (на възраст 12 и повече години)

Обичайната доза на Туепне зависи от Вашето тегло.

- Ако пациентът тежи **по-малко от 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.

Юноши с пЮИА (на възраст 12 години и по-големи)

Обичайната доза на Туепне 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 всеки 3 седмици
- Ако пациентът тежи **30 kg или повече**, дозата е 162 mg (съдържанието на 1 предварително напълнена писалка) веднъж на всеки 2 седмици.

Туепне се прилага чрез инжекция под кожата (*подкожно*). В началото Вашият лекар или медицинска сестра може да поставят инжекцията с Туепне. Все пак, Вашият лекар може да реши, че Вие може да си поставяте сами инжекцията с Туепне. В този случай ще бъдете обучени как да си инжектирате Туепне сами. Родителите и хората, които се грижат за пациентите, ще бъдат обучени как да инжектират Туепне 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 което се грижите. В края на тази листовка ще намерите подробни „Указания за приложение”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Туепне

Тъй като Туепне 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 Туепне 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 Туепне, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

Ако юноша с пЮИА пропусне или забрави доза

Много е важно да се използва Туепне 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 Туепне, обадете се на лекаря или на фармацевт.

Ако сте спрели употребата на Туепне

Не трябва да спирате употребата на Туепне 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, Туеппе може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Нежелани реакции може да възникнат поне до 3 месеца след последната доза Туеппе.

Възможни сериозни нежелани реакции: уведомете Вашия лекар незабавно.

Те са чести: може да засегнат до 1 на 10 души

Алергични реакции по време на 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 1 000 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 10 души

- инфекции на горните дихателни пътища с обичайни симптоми като кашлица, запушен нос, хрема, възпалено гърло и главоболие
- високи нива на мазнини (*холестерол*) в кръвта
- реакции на мястото на инжектиране.

Чести нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 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, замаяване, високо кръвно налягане
- разязвявания 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 души

- дивертикулит (повишена температура, гадене, диария, запек, стомашна болка)

- зачервени, подути (възпалени) участъци в устата
- високи нива на мазнини в кръвта (триглицериди)
- стомашна язва
- камъни в бъбреците
- понижена функция на щитовидната жлеза

Редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 1 000 души

- синдром на Стивънс-Джонсън (кожен обрив, който може да доведе до образуване на болезнени мехури и лющене на кожата)
- алергични реакции, които да са с фатален изход (анафилаксия)
- възпаление на черния дроб (хепатит), жълтеница

Много редки нежелани реакции:

Те може да засегнат до 1 на 10 000 души

- 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](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Туепне

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 EXP и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнените писалки във външната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.

Предварително напълнени писалки могат да се съхраняват на стайна температура (до максимум 30°C) за еднократен период до 14 дни. Предварително напълнените писалки трябва да се пазят от светлина и да се изхвърлят, ако не се използват в рамките на 14-дневния период на стайна температура (до 30 °C) или до първоначалната дата на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.

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

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

Ако след натискане на бутона за включване оранжевият индикатор не се движи, трябва да изхвърлите предварително напълнената писалка в непробиваем контейнер и да използвате нова предварително напълнена писалка.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Туепне

Активното вещество е тоцилизумаб.

- Всяка предварително напълнена писалка съдържа 162 mg тоцилизумаб в 0,9 ml.
- Другите съставки са L-аргинин, L-хистидин, L-млечна киселина, натриев хлорид, E 433, хлороводородна киселина (E 507) и/или натриев хидроксид (E 524), вода за инъекции. По отношение на натрия и полисорбат 80, моля, вижте точка 2 „Туепне съдържа натрий“ и „Туепне съдържа полисорбат 80“ по-горе.

Как изглежда Туепне и какво съдържа опаковката

Туепне е инжекционен разтвор. Разтворът е бистър и безцветен до бледожълт.

Туепне се доставя в предварително напълнена писалка от 0,9 ml, която съдържа 162 mg тоцилизумаб инжекционен разтвор.

Всяка опаковка, съдържа 1 или 4 предварително напълнени писалки в групова опаковка, съдържаща 12 (3 опаковки по 4) предварително напълнени писалки. **Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.**

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

7. Указания за употреба

Прочетете внимателно тези указания преди да използвате Туенне предварително напълнена писалка.

Прочетете тези Указания за употреба, които се предоставят с Вашата предварително напълнена писалка Туенне, преди да започнете да я използвате и всеки път, когато получите нова опаковка. Тази информация не замества консултацията с Вашия лекар относно Вашето медицинско състояние или лечение.

Ако имате някакви въпроси относно употребата на предварително напълнената писалка Туенне, свържете се с Вашия лекар.

Важна информация

- Прочетете листовката, която се доставя с Вашата предварително напълнена писалка Туенне за важна информация, която трябва да знаете, преди да я използвате.
- Преди да използвате Туенне предварително напълнена писалка за първи път, уверете се, че Вашият лекар Ви е показал правилния начин на използване.
- Никога **не се** опитвайте да разглобите предварително напълнената писалка Туенне.
- Винаги инжектирайте Туенне по начина, по който Вашият лекар Ви е казал.

Използване на предварително напълнена писалка Туенне

- Предварително напълнената писалка е предназначена за самоинжектиране или с помощта на болногледач.
- Предварително напълнената спринцовка Туенне е предназначена за употреба у дома.
- **При инжектиране на Туенне, децата могат да се инжектират самостоятелно, ако лекарят или болногледачът преценят, че това е подходящо.**
- **Не използвайте** повторно предварително напълнената писалка. Предварително напълнената писалка е предназначена само за еднократна употреба.
- **Не преотстъпвайте** Вашата предварително напълнена писалка на друг човек. Може да заразите друг човек или да се инфектирате.
- **Не сваляйте** прозрачната капачка на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате.
- **Не използвайте** предварително напълнената писалка, ако изглежда повредена или ако е била изпускана.

Съхранение на Туенне предварително напълнените писалки

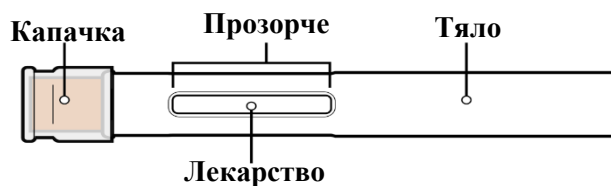
- Съхранявайте Туенне в хладилник между 2°C и 8°C.
- Съхранявайте предварително напълнените писалки в оригиналната им кутия, за да ги предпазите от светлина.
- **Не** замразявайте. Ако Туенне предварително напълнена писалка е била замразена, изхвърлете я в контейнер за остри отпадъци.
- Не излагайте Туенне на топлина или пряка слънчева светлина.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка на място, недостъпно за деца.
- Туенне може да се съхранява до 14 дни на стайна температура (до 30 °C) в картонената опаковка.
- Изхвърлете Туенне в контейнер за остри отпадъци или в контейнер, устойчив на пробиване, ако е престоял извън хладилника повече от 14 дни. След като е била съхранявана на стайна температура, предварително напълнената писалка не трябва да се поставя обратно в хладилника.

Пътуване с предварително напълнена писалка Туенне

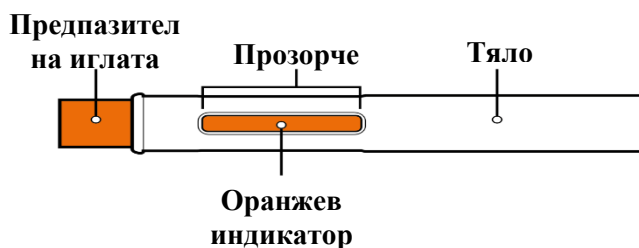
- Когато пътувате със самолет, винаги информирайте авиокомпанията и Вашият лекар за това, че носите лекарството за инжектиране със себе си. Винаги носете Туенне в ръчния си багаж, тъй като в багажното отделение на самолета може да бъде много студено и Туенне може да замръзне.

Вашата предварително напълнена писалка Tuennep

Преди употреба



След употреба



СТЪПКА 1: Подгответе се за инжекцията

1.1 Подгответе чиста, равна работна повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.

1.2 Съберете следните консумативи (не са включени) (вижте **Фигура А**):

- Стерилен памучен тампон или марля
- Тампон, напоен със спирт
- Контейнер за остри отпадъци (вижте стъпка 8, “Изхвърляне на Вашата предварително напълнена писалка”).

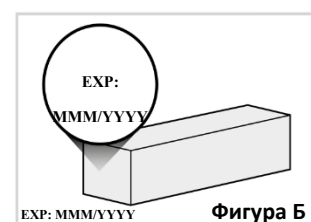


1.3 Извадете картонената опаковка с предварително напълнената писалка от хладилника.

Не дръжте Вашата предварително напълнена писалка извън хладилника за повече от 14 дни без да бъде използвана.

1.4 Проверете датата на изтичане на срока на годност върху картонената опаковка, за да се уверите, че датата не е изтекла (вижте **Фигура Б**).

Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.



1.5 Ако отворите картонената опаковка за първи път, проверете за следи от повреждане. **Не** използвайте предварително напълнената писалка, ако картонената опаковка изглежда **повредена** или ако изглежда, че е **отваряна**.

1.6 Отворете картонената опаковка и извадете една предварително напълнена писалка за еднократна употреба.

Не хващайте предварително напълнената писалка за капачката.

1.7 Върнете всички останали предварително напълнени писалки в картонената опаковка в хладилника.

1.8 Оставете предварително напълнената писалка върху подготвената повърхност за 45 минути преди употреба, за да може лекарството в предварително напълнената писалка да достигне стайна температура (вижте **Фигура В**).

Забележка: Ако не го направите, може да изпитате дискомфорт при инжектиране и инжектирането може да продължи по-дълго.

Не загрявайте по никакъв друг начин, като например в микровълнова печка, в топла вода, или на пряка слънчева светлина.

Не отстранявайте прозрачната капачка на предварително напълнената писалка, докато не сте готови да инжектирате, за да избегнете нараняване.

Съхранявайте Туеппе на място недостъпно за деца.

СТЪПКА 2: Проверете Вашата предварително напълнена писалка

2.1 Проверете Вашата предварително напълнена писалка, за да се уверите, че не е счупена или повредена (вижте **Фигура Г**).

Не използвайте, ако предварително напълнената писалка изглежда повредена или ако случайно е изпускана.

2.2 Проверете етикета на предварително напълнената писалка, за да се уверите, че:

- Наименованието върху предварително напълнената писалка е **Tuепpe**
- Дата на изтичане на срока на годност (EXP) върху предварително напълнената писалка не е изтекъл (вижте **Фигура Д**).

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако името върху етикета не е Туеппе или срокът на годност е изтекъл.

2.3 Погледнете лекарството през прозрачното. Уверете се, че е **бистро и безцветно до бледожълто** и не съдържа прах или частици (вижте **Фигура Е**).

Забележка: Наличието на въздушни мехурчета в лекарството е нормално.

Не инжектирайте, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа бучици или твърди частици, тъй като това може да не е безопасно.

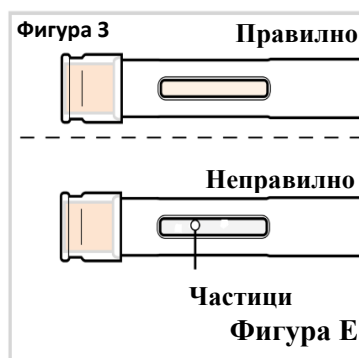
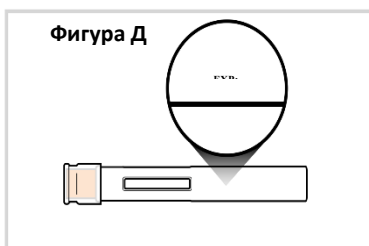
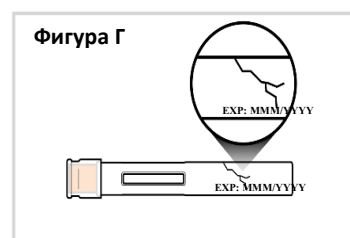
СТЪПКА 3: Измийте ръцете си

2.4 Измийте добре ръцете си със сапун и вода, след това ги подсушете с чиста кърпа (вижте **Фигура Ж**).

СТЪПКА 4: Изберете място за инжектиране

4.1 Ако се инжектирате самостоятелно, Вие може да изберете:

- Предната част на бедрото



- Коремът, с изключение на участъка от 5 cm около пъпа
- Ако болногледач ще поставя инжекцията, може да се използва външната част на мишницата (вижте **Фигура 3**).

Забележка: Избирайте различно място за инжектиране при всяка нова инжекция, за да избегнете зачервяване, раздразнение или други кожни проблеми.

Не инжектирайте на места, където кожата е болезнена (чувствителна), натъртена, зачервена, уплътнена, белеща се или има рани, бенки, белези, стрии или татуировки.

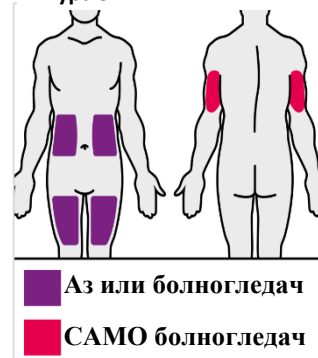
Не използвайте предварително напълнената писалка през дрехи.

СТЪПКА 5: Почистете мястото на инжектиране

- 5.1 Избършете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, за да го почистите (вижте **Фигура И**). Оставете кожата за изсъхне.

Не духайте или **не докосвайте** мястото след почистване.

Фигура 3



Фигура И



СТЪПКА 6: Инжектирайте лекарството

- 6.1 Когато сте готови за инжектиране, хванете предварително напълнената писалка с една ръка с прозрачната капачка отгоре, сочеща право нагоре.

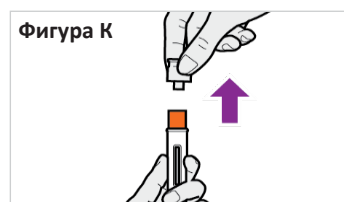
С другата си ръка издърпайте прозрачната капачка на право, без да я усуквате (фигура **Фигура К**).

Забележка: Използвайте предварително напълнената писалка веднага след отстраняване на капачката, за да избегнете замърсяване.

Никога не се опитвайте да поставят капачката отново, дори и в края на инжектирането.

Не докосвайте предпазителя на иглата (оранжевата част, разположена на върха на предварително напълнената писалка), тъй като това може да причини случайно убождане.

Фигура К



- 6.2 Изхвърлете прозрачната капачка.

- 6.3 Завъртете предварително напълнената писалка, така че оранжевият предпазител на иглата да сочи надолу.

- 6.4 Поставете ръката си върху предварително напълнената писалка, така че да може да виждате прозорчето.

- 6.5 Поставете предварително напълнената писалка срещу мястото на приложение под ъгъл 90° (прав ъгъл) (вижте **Фигура Л**).

Забележка: За да се уверите, че инжектирате под кожата (в мастната тъкан), **не дръжте** предварително напълнената писалка под друг ъгъл.

Фигура Л



Забележка: **Не е необходимо** да захващате (стискате) кожата си с ръка.

За да се уверите, че се инжектирали цялата доза, прочетете всички стъпки от 6.6 до 6.9 преди да започнете:

6.6 С едно движение, натиснете предварително напълнената писалка плътно към кожата си, докато не чуete **първо щракване**. Оранжевият индикатор ще се придвижи през прозорчето по време на инжектирането (това означава, че инжектирането е започнало) (вижте **Фигура М**).



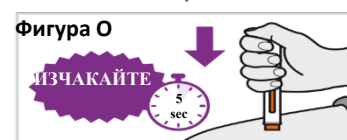
ПРОДЪЛЖЕТЕ
ДА ДЪРЖИТЕ
НАДОЛУ

6.7 **ИЗЧАКАЙТЕ** и задръжте предварително напълнената писалка на мястото, докато не чуete второ щракване. Това може да продължи 10 секунди. Продължете да **ДЪРЖИТЕ** (вижте **Фигура Н**).



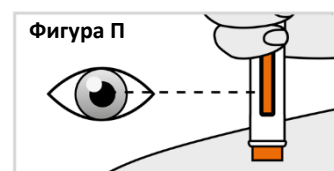
ПРОДЪЛЖЕТЕ
ДА ДЪРЖИТЕ
НАДОЛУ

6.8 Изчакайте и бавно бройте до 5 след като чуete второто щракване. Продължете да **ДЪРЖИТЕ** предварително напълнената писалка на място, за да се уверите, че сте инжектирали цялата доза (вижте **Фигура О**).



Не махайте предварително напълнената писалка, докато не се уверите, че са изминали 5 секунди и инжектирането е завършено.

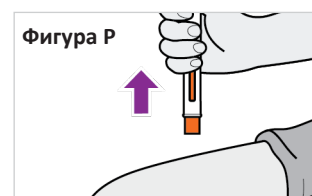
6.9 Докато държите предварително напълнената писалка на мястото, проверете прозорчето, за да се уверите, че оранжевият предпазител се вижда изцяло и е спрял да се движи (вижте **Фигура П**).



Забележка: Свържете се с Вашия лекар, ако оранжевият предпазител не запълва цялото пространство на прозорчето или смятате, че не сте получили цялата доза. **Не се опитвайте** да повторите инжектирането с нова предварително напълнена писалка.

СТЪПКА 7: Отстраняване и проверка на предварително напълнената писалка

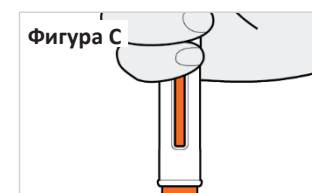
7.1 Когато инжектирането е приключило, повдигнете нагоре предварително напълнената писалка от кожата си (вижте **Фигура Р**).



Забележка: Предпазителят на иглата ще се спусне надолу и ще покрие иглата.

Не поставяйте отново прозрачната капачка на предварително напълнената писалка.

7.2 Проверете прозорчето, за да се уверите, че оранжевият индикатор се е спуснал напълно надолу (вижте **Фигури С**).



Забележка: Свържете се с Вашия лекар, ако оранжевият предпазител не запълва цялото пространство на прозорчето или смятате, че не сте получили

цялата доза. **Не се опитвайте** да повторите инжектирането с нова предварително напълнена писалка.

- 7.3 Ако забележите кръв на мястото на инжектиране, притиснете марля или памучен тампон върху кожата, докато кръвенето спре (вижте **Фигура Т**).

Не разтривайте мястото на инжектиране.



СТЪПКА 8: Изхвърлете предварително напълнената писалка

- 8.1 Сложете Вашата предварително напълнена писалка в контейнер за остри отпадъци непосредствено след употреба (вижте **Фигура У**).

Не поставяйте отново прозрачната капачка върху предварително напълнената писалка.

Не изхвърляйте Вашата предварително напълнена писалка в контейнера за домашни отпадъци.

Не използвайте повторно предварително напълнената писалка.

Ако **нямате** контейнер за остри отпадъци, може да използвате контейнер за домашни отпадъци, който е:

- направен от пластмаса с висока плътност,
- може да се затваря с плътно прилепващ, устойчив на пробиване капак, така че острите предмети да не могат да излязат,
- изправен и стабилен по време на употреба,
- устойчив на протичане и
- правилно надписан, с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.

Когато Вашият контейнер за остри отпадъци е почти пълен, ще трябва да следвате местните разпоредби за правилно изхвърляне на контейнера за остри отпадъци.

Не изхвърляйте използваните остри отпадъци в контейнерите за домашни отпадъци, освен ако местните указания позволяват това.

Не рециклирайте Вашия контейнер за остри отпадъци.

Винаги съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място недостъпно за деца.



СТЪПКА 9: Запишете Вашата инжекция

- 9.1 Запишете датата, на която сте поставили инжекцията и конкретната част от Вашето тяло, където сте поставили инжекцията (вижте **Фигура Ф**).

Забележка: Това е, за да Ви помогне да запомните кога и къде да поставите следващата си инжекция.

