

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avtozma, 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg tocilizumabu*

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

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

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Polysorbát

Jedna 80mg injekční lahvička obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Jedna 200mg injekční lahvička obsahuje 5,0 mg polysorbátu 80.

Jedna 400mg injekční lahvička obsahuje 10,0 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát). Čirý až lehce opalizující bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

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

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

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

Onemocnění koronavirem 2019 (covid-19)

Přípravek Avtozma je indikován k léčbě onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19) u dospělých pacientů, kteří užívají systémové kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci.

Systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA)

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

Přípravek Avtozma v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu MTX. Přípravek Avtozma lze podávat jako monoterapii při intoleranci MTX nebo pokud není pokračování v léčbě MTX vhodné.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, onemocněním COVID-19, sJIA, pJIA nebo CRS.

Pro infuzní vaky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) mají být použity infuzní vaky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (bez DEHP).

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

Dávkování

Pacienti s RA

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

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

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

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3-násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí snižte dávku přípravku Avtozma na 4 mg/kg nebo přerušete podávání přípravku Avtozma, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) Léčbu znovu zahajte dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné

Laboratorní hodnota	Opatření
> 3- až 5násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušete podávání přípravku Avtozma, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí >1- až 3násobek ULN Při přetrvávajících zvýšeních na > 3násobek ULN ukončete léčbu přípravkem Avtozma
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem Avtozma

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

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

- Nízký počet trombocytů

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

Pacienti s onemocněním COVID-19

Dávkování doporučené k léčbě onemocnění COVID-19 je jednorázová dávka 8 mg/kg podaná intravenózní infuzí v délce 60 minut u pacientů užívajících systémové kortikosteroidy a vyžadujících doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci, viz bod 5.1. Jestliže se po první dávce klinické známky nebo příznaky zhorší nebo nezlepší, lze podat jednu dodatečnou infuzi přípravku Avtozma v dávce 8 mg/kg. Interval mezi oběma infuzemi má být alespoň 8 hodin.

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

Podání přípravku Avtozma se nedoporučuje u pacientů s onemocněním COVID-19, kteří mají jakékoliv z následujících abnormálních výsledků laboratorních vyšetření:

Druh laboratorního vyšetření	Laboratorní hodnota	Opatření
Jaterní enzymy	$\geq 10 \times \text{ULN}$	Podání přípravku Avtozma se nedoporučuje
Absolutní počet neutrofilů	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet krevních destiček	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

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

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatričtí pacienti:

Pacienti se sJIA

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

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

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

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

- Nízký počet trombocytů

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

Nejsou dostupné dostatečné klinické údaje pro posouzení dopadu snížení dávky tocilizumabu u pacientů se sJIA, u kterých se objevily laboratorní odchylky.

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

Pacienti s pJIA

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

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

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

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

- Nízký počet trombocytů

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

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

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Po nařazení má být přípravek Avtozma u pacientů s RA, sJIA, pJIA, CRS a onemocněním COVID-19 podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze.

Pacienti s RA, sJIA, pJIA, CRS a onemocněním COVID-19 s tělesnou hmotností ≥ 30 kg Avtozma má být nařazena na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9 %) nebo 4,5 mg/ml (0,45 %) za dodržení aseptických podmínek.

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6. Pacienti se sJIA, pJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Přípravek Avtozma je třeba naředit na konečný objem 50 ml pomocí sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%) za dodržení aseptických podmínek.

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

Při výskytu známek a příznaků infuzní reakce infuzi zpomalte nebo zastavte a okamžitě podejte vhodný lék / poskytněte podpůrnou péči, viz bod 4.4.

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní, závažné infekce s výjimkou onemocnění COVID-19 (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zpětná zjištělnost

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

Pacienti s RA, pJIA a sJIA

Infekce

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

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

Tuberkulóza

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

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

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

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

Reakce přecitlivělosti

V souvislosti s infuzí tocilizumabu byly zaznamenány závažné reakce přecitlivělosti (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být závažnější a potenciálně fatální u pacientů, u nichž se objevily reakce přecitlivělosti v průběhu předchozích infuzí, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pro případ anafylaktické reakce během léčby přípravkem Avtozma má být okamžitě dostupná adekvátní léčba. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná reakce přecitlivělosti/závažná reakce související s infuzí, musí se podávání přípravku Avtozma okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození

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

Hepatotoxicita

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

Při léčbě tocilizumabem bylo pozorováno závažné polékové poškození jater zahrnující akutní jaterní selhání, hepatitidu a ikterus (viz bod 4.8). Závažné poškození jater se vyskytlo od 2 týdnů do více než 5 let od zahájení léčby tocilizumabem. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci

jater. Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

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

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

Hematologické odchylky

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

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

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Neurologické poruchy

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

Malignity

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

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání tocilizumabu aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA,

kterí byli léčeni tocilizumabem a methotrexátem, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zvláště pacienti se sJIA a pJIA, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby přípravkem Avtozma. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby přípravkem Avtozma má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

Pacienti s onemocněním COVID-19

- U pacientů, kteří nemají zvýšené hodnoty CRP, nebyla účinnost přípravku Avtozma v léčbě onemocnění COVID-19 stanovena, viz bod 5.1.
- Pacientům s onemocněním COVID-19, kteří nedostávají systémové kortikosteroidy, nemá být přípravek Avtozma podáván, protože v této podskupině není možné vyloučit zvýšení mortality, viz bod 5.1.

Infekce

Přípravek Avtozma nemá být podáván pacientům s onemocněním COVID-19, kteří mají jakoukoliv další závažnou aktivní infekci. Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití přípravku Avtozma u pacientů s anamnézou rekurentních nebo chronických infekcí nebo se základními onemocněními (např. divertikulitidou, diabetem a intersticiálním plicním onemocněním), která mohou pacienty predisponovat k infekcím.

Hepatotoxicita

Pacienti hospitalizovaní s onemocněním COVID-19 mohou mít zvýšené hladiny ALT nebo AST. Za jednu z komplikací těžkého onemocnění COVID-19 se považuje multiorgánové selhání s postižením jater. Při rozhodování o podání tocilizumabu je třeba zohlednit možný přínos léčby onemocnění COVID-19 v porovnání s potenciálními riziky akutní léčby tocilizumabem. U pacientů s onemocněním COVID-19, kteří mají zvýšené hladiny ALT nebo AST $> 10 \times \text{ULN}$ se léčba přípravkem Avtozma nedoporučuje. U pacientů s onemocněním COVID-19 je třeba monitorovat ALT/AST v souladu s platnou standardní klinickou praxí.

Hematologické odchylky

U pacientů s onemocněním COVID-19, u kterých je $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{l}$ nebo počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$, se léčba nedoporučuje. Je třeba sledovat počet neutrofilů a trombocytů v souladu s platnou standardní klinickou praxí, viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

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

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Jedna 80mg injekční lahvička obsahuje 2,0 mg polysorbátu 80.

Jedna 200mg injekční lahvička obsahuje 5,0 mg polysorbátu 80.
Jedna 400mg injekční lahvička obsahuje 10,0 mg polysorbátu 80.
Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Pacienti s alergií na polysorbáty nesmějí tento léčivý přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tocilizumab má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závrať).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (výskyt u ≥ 5 % pacientů léčených tocilizumabem kvůli onemocnění COVID-19) byly zvýšené jaterní aminotransferázy, zácpa a infekce močových cest.

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

Pacienti s RA

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

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

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

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

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1,2, 3}
Endokrinní poruchy			Hypothyroidismus	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrat'		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace v ústech, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolithiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, hypersenzitivní reakce		
Vyšetření		Zvýšení jaterních aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		

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

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

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

Infekce

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

dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při používání tocilizumabu 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

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

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

Intersticiální plicní onemocnění

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

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

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

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Pacienti s onemocněním COVID-19

Hodnocení bezpečnosti tocilizumabu při léčbě onemocnění COVID-19 bylo založeno na 3 randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (studie ML42528, WA42380 a WA42511). V těchto studiích užívalo tocilizumab celkem 974 pacientů. Soubor bezpečnostních údajů ze studie RECOVERY byl omezený a není zde uveden.

Následující nežádoucí účinky, řazené podle tříd orgánových systémů MedDRA, uvedené v tabulce 2 byly potvrzeny na základě příhod, které se vyskytly alespoň u 3 % pacientů léčených tocilizumabem a častěji než u pacientů s placebem v souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti v klinických studiích ML42528, WA42380 a WA42511.

Tabulka 2: *Přehled nežádoucích účinků¹ zjištěných v souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti v klinických studiích s tocilizumabem u pacientů s onemocněním COVID-19²*

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Infekce močových cest
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Úzkost, nespavost
Cévní poruchy		Hypertenze
Gastrointestinální poruchy		Zácpa, průjem, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní aminotransferázy

¹ Pacienti jsou započtení do jednotlivých kategorií pouze jednou bez ohledu na počet příhod

² Zahrnuje potvrzené účinky hlášené ve studiích WA42511, WA42380 a ML42528

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti ve studiích ML42528, WA42380 a WA42511 byly frekvence infekčních/závažných infekčních příhod u pacientů s onemocněním COVID-19 užívajících tocilizumab (30,3 %/18,6 %; n = 974) ve srovnání s placebem (32,1 %/22,8 %; n = 483) vyrovnané.

Bezpečnostní profil zjištěný ve skupině s výchozí systémovou léčbou kortikosteroidy odpovídal bezpečnostnímu profilu tocilizumabu v celkové populaci uvedené v tabulce 2. V této podskupině se infekce a závažné infekce vyskytly u 27,8 % a 18,1 % pacientů léčených intravenózním tocilizumabem, resp. u 30,5 % a 22,9 % pacientů užívajících placebo.

Laboratorní abnormality

V uvedených randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích byl výskyt laboratorních abnormalit u pacientů s onemocněním COVID-19, kteří dostali jednu nebo dvě intravenózní dávky tocilizumabu, až na několik málo výjimek obecně podobný jako u pacientů, kteří dostali placebo. Snížení počtu trombocytů a neutrofilů a zvýšení ALT a AST bylo častější u pacientů, kteří dostali intravenózní tocilizumab, ve srovnání s placebem (viz body 4.2 a 4.4).

Pacienti se sJIA a pJIA

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

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA léčených tocilizumabem jsou uvedeny v tabulce 3 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$) nebo méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$).

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

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

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

Pacienti s pJIA

Bezpečnostní profil intravenózně podávaného tocilizumabu u pacientů s pJIA byl hodnocen u 188 pacientů ve věku od 2 do 17 let. Celková expozice byla 184,4 pacientoroků. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů s pJIA je uvedena v tabulce 3. Nežádoucí účinky pozorované u pacientů s pJIA byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8. Ve srovnání s dospělou populací s RA byly příhody nazofaryngitidy, bolesti hlavy, nauzey a snížení počtu neutrofilů hlášeny častěji u populace s pJIA. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace s pJIA než u dospělé populace s RA.

Infekce

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

Reakce související s infuzí

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

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

Neutrofily

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

Trombocyty

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Pacienti se sJIA

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

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů se sJIA je uvedena v tabulce 3. Ve srovnání s dospělou populací s RA došlo u pacientů se sJIA k vyšší frekvenci výskytu nazofaryngitidy, snížení počtu neutrofilů, zvýšení jaterních aminotransferáz a průjmu. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace se sJIA než u dospělé populace s RA.

Infekce

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

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

Reakce související s infuzí

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

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

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

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

V otevřené rozšířené fázi studie se elevace ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ objevily u 12 % a AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ u 4 % pacientů ve skupině léčené tocilizumabem.

Imunoglobulin G

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

Lipidové parametry

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

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

Pacienti s CRS

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

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vytvořit proti tocilizumabu protilátky. Může být pozorována korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

Pediatrická populace

Žádný případ předávkování nebyl u pediatrické populace pozorován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Avtozma je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

U pacientů s onemocněním COVID-19 byl již sedmý den po intravenózním podání jednorázové dávky tocilizumabu 8 mg/kg zjištěn pokles CRP na normální hodnoty.

Pacienti s RA

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

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

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

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

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 4). Ve studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

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

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

Pacienti ve studiích I – V měli před začátkem léčby průměrné skóre aktivity ochrany (DAS28) 6,5 – 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolované skupině (DAS28 1,3 – 2,1) pozorováno významné snížení (průměrné zlepšení) skóre DAS28 o 3,1 – 3,4 oproti skóre před začátkem léčby. Podíl pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli klinické remise onemocnění podle

DAS28 (DAS28 < 2,6), byl významně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem (28 – 34 %) v porovnání s 1 – 12 % pacientů v kontrolní skupině. Ve studii II 65 % pacientů dosáhlo DAS28 < 2,6 ve 104. týdnu, v porovnání se 48 % v 52. týdnu a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

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

Tabulka 4. Kontrolované studie, odpovědi dle ACR u placebo / MTX / DMARD (% pacientů)

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odpověď

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

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrby. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 5).

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

Tabulka 5. Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve Studii II

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zužování kloubní štěrbin

* - $p \leq 0.0001$, TCZ vs. PBO + MTX

** - $p < 0.005$, TCZ vs. PBO + MTX

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojité zaslepená studie porovnávající monoterapii tocilizumabem s monoterapií adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s tocilizumabem dostávali intravenózní (i.v.) infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a i.v. infuzi placeba každé 4 týdny. Statisticky významný superiority účinek léčby byl pozorovaný ve prospěch tocilizumabu oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do 24. týdne léčby u primárního cílového parametru změny DAS28 a u všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 6).

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (i.v.) n = 162	TCZ + Placebo (s.c.) n = 163	p-hodnota ^(a)
Primární cílový parametr – průměrná změna od výchozích hodnot ve 24. týdnu			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl upraveného průměru (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Sekundární cílové parametry – procento responderů ve 24. týdnu ^(b)			

DAS28 < 2,6; n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2; n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR20 odpověď; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpověď; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpověď; n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

Pacienti dříve neléčení MTX s časnou RA

Studie VII (WA19926), dvouletá studie s plánovanou primární analýzou v týdnu 52 hodnotila 1162 dospělých pacientů dříve neléčených MTX se středně těžkou až těžkou aktivní časnou RA (průměrná doba trvání nemoci ≤ 6 měsíců). Přibližně 20 % pacientů bylo léčeno primárně DMARD jinými než MTX. Tato studie hodnotila účinnost i.v. (intravenózně) podávaného tocilizumabu v dávce 4 nebo 8 mg/kg každé 4 týdny v kombinované léčbě s MTX, i.v. podávaného tocilizumabu v dávce 8 mg/kg v monoterapii a monoterapii MTX, snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů po 104 týdnech. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli remise DAS28 (DAS28 < 2,6) ve 24. týdnu. Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX a tocilizumabem v monoterapii dosáhl primárního cílového parametru ve srovnání s léčbou samotným MTX. Ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX se rovněž ukázaly statisticky významné výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů. Ve skupině s monoterapií tocilizumabem 8 mg/kg byly pozorovány numericky vyšší odpovědi u všech sekundárních cílových parametrů, včetně radiografických cílových parametrů, v porovnání s léčbou samotným MTX. V této studii byly také analyzovány ACR/EULAR remise (Boolean a Index) jako předem stanovené exploratorní cílové parametry s vyšší odpovědí pozorovanou ve skupinách s tocilizumabem. Výsledky ze studie VII jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti studie VII (WA19926) u pacientů dříve neléčených MTX s časnou RA

		TCZ 8 mg/kg + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
	Primární cílový parametr				
DAS28 remise					
24. týden	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
	Klíčové sekundární cílové parametry				
DAS28 remise					

		TCZ 8 mg/kg + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
52. týden (%)	ACR, n	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
24. týden	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. týden	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (upravená průměrná změna od výchozích hodnot)					
52. týden		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radiografické cílové parametry (průměrná změna od výchozích hodnot)					
52. týden	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Skóre eroze	0,05**	0,15	0,25	0,63
	JSN	0,03	0,11	0,17	0,51
Radiografická non-progrese n (%) (změna od výchozích hodnot v mTSS ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Exploratorní cílové parametry					
24. týden: ACR/EULAR Boolean remise, n (%)		47 (18,4) ‡	38 (14,2)	43 (16,7) ‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Index remise, n (%)		73 (28,5) ‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
52. týden: ACR/EULAR Boolean remise, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index remise, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS – celkové upravené Sharpovo skóre JSN – zúžení kloubní štěrbiny

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

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

Pacienti s onemocněním COVID-19

Klinická účinnost

RECOVERY – randomizovaná studie hodnotící léčbu onemocnění COVID-19 u hospitalizovaných dospělých pacientů s diagnózou COVID-19

RECOVERY byla velká, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená, multicentrická, platformová studie prováděná ve Velké Británii ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti možné léčby hospitalizovaných dospělých pacientů s těžkým onemocněním COVID-19. Všichni vhodní pacienti dostali obvyklou péči a absolvovali počáteční (hlavní) randomizaci. Pacienti vhodní ke studii měli klinicky suspektní nebo laboratorně prokázanou infekci virem SARS-CoV-2 a neměli žádné zdravotní kontraindikace vůči žádnému typu léčby. Pacienti s klinicky doloženou progresí onemocnění COVID-19 (definovanou jako kyslíková saturace $< 92\%$ v pokojovém prostředí nebo na oxygenoterapii a CRP ≥ 75 mg/l) absolvovali druhou randomizaci k intravenóznímu tocilizumabu nebo samotné obvyklé péči.

Analýzy účinnosti byly provedeny na populaci ITT (intent-to-treat (se záměrem léčit)) zahrnující 4 116 pacientů, kteří byli randomizováni takto: 2 022 pacientů do ramena s tocilizumabem a obvyklou péčí a 2 094 pacientů do ramena se samotnou obvyklou péčí. Základní demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění v populaci ITT byly mezi léčebnými rameny dobře vyvážené. Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku (směrodatná odchylka [SD] 13,6 roku). Většina pacientů byli muži (67 %) a běloši (76 %). Medián (rozmezí) hladiny CRP byl 143 mg/l (75 – 982).

Při zahájení léčby nevyžadovalo 0,2 % (n = 9) pacientů doplňkovou oxygenoterapii, 45 % pacientů vyžadovalo nízkoprůtokovou aplikaci kyslíku, 41 % pacientů vyžadovalo neinvazivní ventilaci nebo vysokoprůtokovou aplikaci kyslíku a 14 % pacientů vyžadovalo invazivní mechanickou ventilaci; u 82 % pacientů bylo hlášeno užívání systémových kortikosteroidů (definováni jako pacienti, kteří zahájili léčbu systémovými kortikosteroidy buď před randomizací, nebo při randomizaci). K nejčastějším komorbiditám patřil diabetes (28,4 %), srdeční onemocnění (22,6 %) a chronické plicní onemocnění (23,3 %).

Primárním cílovým parametrem byla doba úmrtí do dne 28. Poměr rizik pro rameno s tocilizumabem + obvyklou péčí ve srovnání se samotnou obvyklou péčí byl rovný 0,85 (95% CI = 0,76 – 0,94) což byl statisticky významný výsledek (p = 0,0028). Odhadovaná pravděpodobnost úmrtí do dne 28 byla 30,7 % v ramenu s tocilizumabem, resp. 34,9 % v ramenu s obvyklou péčí. Odhadovaný rozdíl v riziku -4,1 % (95% CI = -7,0 % – -1,3 %) odpovídal primární analýze. Poměr rizik v předem stanovené podskupině pacientů užívajících systémové kortikosteroidy při zahájení léčby byl 0,79 (95% CI = 0,70 – 0,89) a v předem stanovené podskupině pacientů neužívajících při zahájení léčby systémové kortikosteroidy byl 1,16 (95% CI = 0,91 – 1,48).

Medián doby do propuštění z nemocnice byl 19 dnů v ramenu s tocilizumabem a obvyklou péčí a > 28 dnů ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 1,22 [1,12 – 1,33]).

Mezi pacienty nevyžadujícími invazivní mechanickou ventilaci při zahájení léčby bylo zastoupení pacientů, kteří ke dni 28 vyžadovali mechanickou ventilaci nebo zemřeli, 35 % (619/1 754) v ramenu s tocilizumabem a obvyklou péčí ve srovnání se 42 % (754/1 800) v ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 0,84 [0,77 – 0,92]; p < 0,0001).

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

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

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

Klinická odpověď

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

Procento pacientů, které dosáhlo odpovědi JIA ACR 30, 50, 70 a 90, ukazuje tabulka 8.

Tabulka 8. Výskyt odpovědi JIA ACR v týdnu 12 (% pacientů)

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

JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

¹p<0,0001, tocilizumab vs. placebo

Systémové účinky

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

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

Postupné snižování dávky kortikosteroidů

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Laboratorní parametry

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

Pacienti s pJIA

Klinická účinnost

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

Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 ve 40. týdnu ve srovnání s 16. týdnem. U čtyřiceti osmi procent (48,1 %, 39/81) pacientů léčených placebem došlo ke vzplanutí onemocnění ve srovnání s 25,6 % (21/82) pacientů léčených tocilizumabem. Tento poměr byl statisticky významný (p=0,0024). Výsledkem části I bylo dosažení JIA ACR 30/50/70/90 v 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % a 26,1 %.

Během fáze vysazení léčby (část II) byla zaznamenána procenta pacientů, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 30, 50 a 70 ve 40. týdnu v porovnání s výchozími hodnotami a jsou uvedena v tabulce 9. V této statistické analýze byli pacienti, u kterých došlo během části II ke vzplanutí onemocnění (a kteří se vyhnuli tocilizumabu) nebo kteří odstoupili ze studie, klasifikováni jako non-responderi. Další analýzy odpovědi JIA ACR, vzhledem k pozorovaným údajům ve 40. týdnu, bez ohledu na vzplanutí onemocnění, ukázaly, že od 40. týdne u 95,1 % pacientů, kterým léčba tocilizumabem byla podávána nepřetržitě, bylo dosaženo JIA ACR30 nebo vyšší.

Tabulka 9. Výskyt odpovědi JIA ACR ve 40. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami (procento pacientů)

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

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

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

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

Výskyt odpovědi ACR byl číselně nižší u pacientů s dřívější biologickou léčbou, jak je ukázáno v tabulce 10 níže.

Tabulka 10. Počet a podíl pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 a podíl pacientů s odpovědí JIA ACR30/50/70/90 ve 40. týdnu při přechodu biologické léčbě (ITT populace – část II studie)

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

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

CRS

Účinnost tocilizumabu v léčbě CRS byla hodnocena v retrospektivní analýze údajů z klinických studií terapií CAR T lymfocyty (tisagenlecleucel a axicabtagen ciloleucel) v léčbě hematologických malignit. Hodnotitelným pacientům byl podáván tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientů < 30 kg) s dodatečnými vysokodávkovými kortikosteroidy nebo bez nich k léčbě závažného nebo život ohrožujícího CRS; analýza zahrnovala pouze první epizodu CRS. Populace k analýze účinnosti v kohortě s tisagenlecleucelem zahrnovala 28 mužů a 23 žen (celkem 51 pacientů) s mediánem věku 17 let (rozmezí od 3 do 68 let). Medián doby od nástupu CRS do první dávky tocilizumabu byl 3 dny (rozmezí od 0 do 18 dnů). Odeznění CRS bylo definováno jako nepřítomnost horečky a vysazení

vazopresorů po dobu nejméně 24 hodin. Pacienti byli považováni za respondenty, pokud CRS odezněl během 14 dnů od první dávky tocilizumabu, pokud nebyly potřebné více než 2 dávky tocilizumabu a k léčbě nebyly použity jiné léky než tocilizumab a kortikosteroidy. Třicet devět pacientů (76,5 %; 95% CI 62,5 % - 87,2 %) dosáhlo odpovědi. V samostatné kohortě 15 pacientů (rozmezí věku od 9 do 75 let) s CRS indukovaným axilabtagene ciloleucelem dosáhlo odpovědi 53 %.

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

Onemocnění COVID-19

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s tocilizumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci onemocnění COVID-19.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózní podání

Pacienti s RA

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

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

Pacienti s onemocněním COVID-19

Farmakokinetika tocilizumabu byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou databáze, která zahrnovala 380 dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 ve studii WA42380 (COVACTA) a studii CA42481 (MARIPOSA) léčených jednou infuzí tocilizumabu v dávce 8 mg/kg nebo dvěma infuzemi s odstupem nejméně 8 hodin. Odhadem byly stanoveny následující parametry (predikovaný průměr $\pm$ SD) pro dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod křivkou za 28 dnů (AUC_{0-28}) = $18\,312$ (5 184) hodin $\cdot\mu\text{g/ml}$, koncentrace ve dnu 28 ($C_{\text{day}28}$) = $0,934$ (1,93) $\mu\text{g/ml}$ a maximální koncentrace ($C_{\max}$) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. Dále byly stanoveny odhadem AUC_{0-28} , $C_{\text{day}28}$ a $C_{\max}$ po dvou dávkách tocilizumabu 8 mg/kg s odstupem 8 hodin (predikovaný průměr $\pm$ SD): $42\,240$ (11 520) hodin $\cdot\mu\text{g/ml}$ a $8,94$ (8,5) $\mu\text{g/ml}$ a 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$ v uvedeném pořadí.

Distribuce

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

Centrální distribuční objem u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 byl 4,52 l, periferní distribuční objem byl 4,23 l; distribuční objem tak činil 8,75 l.

Eliminace

Po intravenózním podání prochází tocilizumab bifázickou eliminací z cirkulace, v jedné fázi dochází k lineární clearance a ve druhé k nelineární clearance závislé na koncentraci. Lineární clearance u pacientů s RA byla 9,5 ml/h. Lineární clearance u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19 byla 17,6 ml/h u pacientů s výchozí kategorií 3 na ordinální škále (OS 3, pacienti vyžadující doplňkovou oxygenoterapii), 22,5 ml/h u pacientů s výchozí OS 4 (pacienti vyžadující vysokoprůtokovou aplikaci kyslíku nebo neinvazivní ventilaci), 29 ml/h u pacientů s výchozí OS 5 (pacienti vyžadující mechanickou ventilaci) a 35,4 ml/h u pacientů s výchozí OS 6 (pacienti vyžadující mimotělní membránovou oxygenaci (ECMO) nebo mechanickou ventilaci a dodatečnou orgánovou podporu). Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

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

Sérové koncentrace u pacientů s onemocněním COVID-19 klesly pod limit kvantifikace průměrně 35 dnů po jedné intravenózní infuzi tocilizumabu v dávce 8 mg/kg.

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

Věk, pohlaví a etnikum: Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a onemocněním COVID-19 prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku tocilizumabu.

Výsledky populační farmakokinetické analýzy pro pacienty s onemocněním COVID-19 prokázaly, že tělesná hmotnost a závažnost onemocnění jsou kovariáty se značným vlivem na lineární clearance tocilizumabu.

Pacienti se sJIA:

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

Tabulka 11. Predikované střední hodnoty $\pm$ SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům se sJIA

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

* τ = 2 týdny u intravenózních režimů

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

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

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

Pacienti s pJIA:

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

Tabulka 12. Predikované střední hodnoty $\pm$ SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům s pJIA

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

* τ = 4 týdny u intravenózních režimů

Po intravenózním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 pro dávku 10 mg/kg (tělesná hmotnost < 30 kg) a do týdne 16 pro dávku 8 mg/kg (tělesná hmotnost ≥ 30 kg).

Poločas tocilizumabu u pacientů s pJIA je až do 16. dne pro obě kategorie tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost ≥ 30 kg nebo 10 mg/kg pro tělesnou hmotnost < 30 kg) během dávkovacího intervalu v ustáleném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

L-Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
L-Threonin
L-Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 3 roky

Neotevřená injekční lahvička může být uchovávána při teplotě do maximálně 25 °C po jedno období v délce až 5 týdnů. V případě potřeby může být injekční lahvička během těchto 5 týdnů jednou vrácena do chladničky a uchovávána v chladu až do data použitelnosti. Injekční lahvička musí být chráněna před světlem a pokud není použita během 5 týdnů, musí být zlikvidována.

Naředěný lék: Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%). Může být uchováván po dobu 48 hodin při 30 °C a až po dobu 1 měsíce v chladničce při 2 °C – 8 °C.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod na naředění před podáním

Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně prohlédnuty na přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku Avtozma použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Pro infuzní vaky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) se mají používat infuzní vaky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (bez DEHP).

Pacienti s RA, CRS (≥ 30 kg) a onemocněním COVID-19

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (0,4 ml/kg) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Použití u pediatrické populace

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

Za aseptických podmínek odeberte ze 100 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (**0,4 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (**0,6 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50 ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentrátu přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu přípravku Avtozma (**0,5 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50 ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Avtozma je určena pouze k jednorázovému použití.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1896/001
EU/1/24/1896/002
EU/1/24/1896/003
EU/1/24/1896/004
EU/1/24/1896/005
EU/1/24/1896/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14 únor 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

-

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Polysorbát

Každá 162 mg předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až žlutý roztok s pH 5,7 - 6,3 a osmolalitou 280 - 340 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

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

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

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

Systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA)

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

Juvenilní idiopatická polyartritida (pJIA)

Přípravek Avtozma je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů od 2 let, kteří nedostatečně odpověděli na předchozí léčbu MTX. Přípravek Avtozma může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Obrovskobuněčná arteritida (GCA)

Přípravek Avtozma je indikován k léčbě obrovskobuněčné arteritidy (GCA) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

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

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

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

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jedenkrát týdně.

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

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

GCA

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

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

RA a GCA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

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

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$)	Opatření
50 až 100	Přerušte podávání přípravku Avtozma. Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu l$, léčbu přípravkem Avtozma znovu začněte dávkou podanou každý druhý týden a zvyšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Avtozma.

RA a GCA

Vynechání dávky

Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Avtozma během 7 dnů po plánované dávce, má být poučen, aby si chybějící dávku podal v následující plánovaný den. Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Avtozma během 7 dnů po plánované dávce podávané

jedenkrát každý druhý týden, má být poučen, aby si chybějící dávku podal okamžitě a další dávku v příští plánovaný den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Pediatrickí pacienti

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

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

Pacienti se sJIA

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

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

Pacienti s pJIA:

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

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (sJIA a pJIA)

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

- Odchylky jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek horní hranice normy (ULN)	Upravte případně dávku souběžně podávaného MTX Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušte podávání přípravku Avtozma, dokud se hodnoty ALT/AST nenormalizují.
> 3násobek horní hranice normy (ULN) až 5násobek horní hranice normy (ULN)	Upravte případně dávku souběžně podávaného MTX Přerušte podávání přípravku Avtozma dokud nebudou hodnoty < 3násobek horní hranice normy (ULN) a řiďte se výše uvedenými doporučeními pro hodnoty >1 až 3násobek horní hranice normy (ULN)

Laboratorní hodnota	Opatření
> 5násobek horní hranice normy (ULN)	Ukončete podávání přípravku Avtozma. Rozhodnutí ukončit podávání přípravku Avtozma u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

- Nízký počet trombocytů

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

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

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

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

Vynechaná dávka

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

Pokud pacient s pJIA vynechá podkožní injekci přípravku Avtozma a neuplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky, musí si vynechanou dávku aplikovat okamžitě, jakmile si vzpomene a příští dávku si aplikovat v pravidelném plánovaném čase. Pokud pacient vynechá

podkožní injekci přípravku Avtozma a uplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky nebo si není jistý, kdy si injekci aplikovat, má zavolat lékaři nebo lékárníkovi.

Způsob podání

Přípravek Avtozma je určen pro subkutánní podání.

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

S předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

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

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subkutánní forma přípravku Avtozma není určena k intravenóznímu podání.

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

Zpětná zjistitelnost

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

Infekce

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

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

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být všichni pacienti před zahájením léčby přípravkem Avtozma vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TB) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TB) mají být před zahájením léčby přípravkem Avtozma léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních

testů na tuberkulózu a interferon gama TB krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

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

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

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

Reakce přecitlivělosti

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

Aktivní jaterní onemocnění a jaterní poškození

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

Hepatotoxicita

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

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

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

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

Hematologické odchylky

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

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

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Neurologické poruchy

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

Malignity

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

Očkování

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

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

GCA

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

sJIA

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

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Každá 162mg předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Pacienti s alergií na polysorbát nesmějí tento léčivý přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby přípravkem Avtozma na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů léčených tocilizumabem

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1,2,3}
Endokrinní poruchy			Hypothyroidismus	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, ulcerace úst, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolithiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu injekce	Periferní otok, reakce přecitlivělosti		
Vyšetření		Zvýšení jaterních aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		

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

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

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

Subkutánní podání

RA

Bezpečnost tocilizumabu při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojité zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla noninferitní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost tocilizumabu v dávce 162 mg podaného jednou týdně versus 8mg/kg intravenózně u 1262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Bezpečnost a imunogenita pozorované u tocilizumabu podávaného subkutánně byly shodné se známým bezpečnostním profilem tocilizumabu podávaného intravenózně a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí reakce na

přípravku (viz tabulka 1). Byla pozorována vyšší četnost reakcí v místě vpichu injekce u subkutánního ramene v porovnání se subkutánní injekcí s placebem v intravenózním rameni.

Reakce v místě vpichu injekce

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

sJIA (subkutánní podání)

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu

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

Laboratorní odchylky

V 52týdenní otevřené studii se subkutánním podáním (WA28118) došlo u 23,5 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$. U 2 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem došlo k poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$. U 9,8 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem došlo k elevaci ALT a u 4,0 % k elevaci AST $\geq 3 \times$ ULN.

Lipidové parametry

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

pJIA (subkutánní podání)

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

Infekce

Ve studii subkutánně podávaného tocilizumabu byl výskyt infekcí u pacientů s pJIA léčených subkutánně podávaným tocilizumabem srovnatelný s výskytem infekcí u pacientů s pJIA léčených intravenózně podávaným tocilizumabem.

Reakce v místě vpichu

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

Laboratorní odchylky

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

Lipidové parametry

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

GCA (subkutánní podání)

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

Trombocyty

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Intravenózní podání

RA

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl počet závažných infekcí v souvislosti s tocilizumabem 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD 5,3 příhod na 100 pacientoroků expozice v

porovnání s 3,9 příhodami na 100 pacientoroků expozice ve skupině s placebem spolu s tradičními DMARD. Ve studiích monoterapie byl počet závažných infekcí 3,6 příhod na 100 pacientoroků expozice u tocilizumabu a 1,5 příhody na 100 pacientoroků expozice ve skupině MTX.

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

Intersticiální plicní onemocnění

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

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

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

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vytvořit proti tocilizumabu protilátky. Může být pozorována korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Avtozma je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

V klinické studii WA28119 s GCA byly zjištěny podobné rychlé poklesy CRP a ESR spolu s mírným zvýšením střední barevné koncentrace (MCHC). U zdravých dobrovolníků, kterým byl podáván tocilizumab v dávkách od 2 do 28 mg/kg intravenózně a v dávkách od 81 do 162 mg subkutánně, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám 2 až 5 dnů po podání. Poté se počet neutrofilů vrátil k výchozím hodnotám způsobem závislým na dávce.

Pacienti po podání tocilizumabu vykazují shodné (se zdravými jedinci) snížení absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Subkutánní podání

RA

Klinická účinnost

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

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

Klinická odpověď

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

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

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

TCZ = tocilizumab

a = Per Protocol Population (populace podle protokolu)

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

Radiografická odpověď

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

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

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

placebem. Skóre DAS28 < 2,6 bylo pozorováno u 32 % v subkutánním rameni a u 4,0 % v rameni s placebem.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

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

sJIA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

pJIA (subkutánní podání)

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

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

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

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

GCA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sekundární cílové parametry

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

Kumulativní dávka glukokortikoidu

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

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ze studie WA28119

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

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg) medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Výzkumné cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů v týdnu 52 [§] Průměr (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

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

*** Deskriptivní hodnota p < 0,005

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

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

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

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

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

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A – neuplatňuje se

HR - poměr rizik

CI - interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

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

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

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

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

Vyšší skóre odpovídají zlepšení skóre FACIT-Fatigue i EQ5D.

Intravenózní podání

RA

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

Klinická odpověď

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

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

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

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

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

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

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

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

TCZ - Tocilizumab

MTX - Methotrexát

PBO - Placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odpověď

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

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní šterbiny. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla

významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 6).

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

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

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

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zužování kloubní štěrbin

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

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

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

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

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

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie VI (WAI9924)

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Pacienti s RA

Intravenózní podání

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

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

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Linearita

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

Subkutánní podání

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

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

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

Absorpce

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

Eliminace

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

sJIA

Subkutánní podání

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

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

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

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

PK parametr tocilizumabu	162 mg každý týden ≥ 30 kg	162 mg každé 2 týdny < 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
$C_{\text{střední}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Koeficient kumulace pro $C_{\max}$	3,66	1,88
Koeficient kumulace pro $C_{\min}$	4,39	3,21
Koeficient kumulace pro $C_{\text{střední}}$ nebo AUC_{τ}^*	4,28	2,27

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

pJIA

Subkutánní podání

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

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

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

* τ = 4 týdny u intravenózních režimů a 2 týdny, resp. 3 týdny u subkutánních režimů

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

Populační farmakokinetická analýza pacientů s pJIA prokázala vliv tělesného rozměru na lineární clearance, a proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 9). Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání tocilizumabu pacientům s pJIA je do 10 dnů u pacientů < 30 kg (162 mg subkutánně každé 3 týdny) a do 7 dnů u pacientů $\geq$ 30 kg (162 mg subkutánně každé 2 týdny) během intervalu podávání v ustáleném stavu. Tocilizumab prochází po intravenózním podání dvoufázovou eliminací z cirkulace. Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze a byla 6,25 ml/hod. Při nízkých koncentracích tocilizumabu hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po saturování nelineárního eliminačního mechanismu při vyšších koncentracích je pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

GCA

Subkutánní podání

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

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

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

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

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

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Neklinický bezpečnostní profil tocilizumabu u opic Cynomolgus nenaznačuje rozdíl mezi intravenózní a subkutánní cestou podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

L-Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
L-Threonin
L-Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky může být předplněná stříkačka uchovávána až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C. V případě potřeby může být předplněná injekční stříkačka během těchto 3 týdnů jednou vrácena do chladničky a uchovávána v chladu až do data použitelnosti. Předplněná injekční stříkačka musí být zlikvidována, pokud není použita během 3 týdnů.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s nasazovací jehlou. Injekční stříkačka je uzavřena pevným štítem jehly (polyisoprenový kaučuk a polypropylen) a sterilní elastomernou záložkou pístu s povlakem fluorotek (se silikonem).

Předplněná injekční stříkačka Avtozma pro použití pacientem je k dispozici v baleních obsahujících:

- 1 předplněnou injekční stříkačku
- 2 předplněné injekční stříkačky
- 4 předplněné injekční stříkačky
- 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček (vícenásobná balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

Pokud po vpíchnutí jehly (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a použít novou předplněnou injekční stříkačku. Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až žluté barvy nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1896/007
EU/1/24/1896/008
EU/1/24/1896/009
EU/1/24/1896/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14 únor 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Polysorbát

Každé 162 mg předplněné pero obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru. Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až žlutý roztok s pH 5,7 - 6,3 a osmolalitou 280 - 340 mmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

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

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

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

Systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA)

Přípravek Avtozma je indikován k léčbě aktivní systémové juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů od 12 let, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémovými kortikoidy (viz bod 4.2).

Přípravek Avtozma lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Juvenilní idiopatická polyartritida (pJIA)

Přípravek Avtozma v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA; s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů od 12 let, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu MTX (viz bod 4.2).

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

Obrovskobuněčná arteritida (GCA)

Přípravek Avtozma je indikován k léčbě obrovskobuněčné arteritidy (GCA) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Tocilizumab v subkutánní lékové formě se podává jednorázovým předplněným perem. Léčba má být zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA a/nebo GCA.

Předplněné pero nemá být použito k léčbě pediatrických pacientů ve věku < 12 let, protože v důsledku tenčí vrstvy podkožní tkáně existuje potenciální riziko intramuskulárního podání injekce. První injekci je třeba podat pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka. Pacient nebo rodič/opatrovník si může sám injekčně podávat přípravek Avtozma pouze tehdy, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné a pacient nebo rodič/opatrovník souhlasí s lékařskou kontrolou podle potřeby a je vyškolen ve správné technice podávání injekce.

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

Všichni pacienti léčení přípravkem Avtozma mají obdržet kartu pacienta léčeného přípravkem Avtozma.

Má být posouzena vhodnost pacienta nebo rodiče/opatrovníka pro subkutánní použití přípravku Avtozma v domácím prostředí a pacienti nebo jejich rodič/opatrovník mají být před podáním další dávky poučeni o tom, že v případě výskytu příznaků alergické reakce mají informovat lékaře. V případě výskytu příznaků těžké alergické reakce (viz bod 4.4) mají pacienti okamžitě vyhledat lékaře.

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jednou týdně.

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

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

GCA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jednou týdně v kombinaci s postupným vysazováním glukokortikoidů. Po vysazení glukokortikoidů lze přípravek Avtozma použít v monoterapii. Přípravek Avtozma v monoterapii by neměl být používán k léčbě akutních relapsů (viz bod 4.4).

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

RA a GCA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Abnormální hodnoty jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

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

- Nízký počet trombocytů

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

RA a GCA

Vynechaná dávka

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebylo podávání přípravku Avtozma studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů by měly být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

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

Pediatrickí pacienti

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

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

Pacienti se sJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 12 let je 162 mg subkutánně jednou týdně u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 162 mg subkutánně jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Předplněné pero není určeno k léčbě pediatrických pacientů ve věku < 12 let.

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

Pacienti s pJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 12 let je 162 mg subkutánně jednou za 2 týdny u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 162 mg subkutánně jednou za 3 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg.

Předplněné pero není určeno k léčbě pediatrických pacientů ve věku < 12 let. Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (sJIA a pJIA)

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

- Odchyly hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1- až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušte podávání přípravku Avtozma, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

- Nízký počet trombocytů

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

Snížení dávky tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek nebylo u pacientů se sJIA nebo pJIA zkoumáno.

Bezpečnost a účinnost podkožně podávaného přípravku Avtozma u dětí s jiným onemocněním než sJIA nebo pJIA nebyly stanoveny.

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

Vynechaná dávka

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

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

Způsob podání

Přípravek Avtozma je určen k subkutánnímu podání.

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

S předplněným perem se nemá třepat.

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

4.3 Kontraindikace

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

Aktivní, závažné infekce (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Subkutánní forma přípravku Avtozma není určena k intravenóznímu podání.

Zpětná zjistitelnost

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

Infekce

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

U pacientů užívajících imunosupresiva, jako je Avtozma je doporučena kvůli časně detekci závažných infekcí zvýšená pozornost, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze reakce. Při vyšetřování pacienta z důvodu možné infekce je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofily a na známky a příznaky infekce. Pacienti a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni, aby se neprodleně obrátili na lékaře,

jakmile se objeví jakékoliv známky infekce, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

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

Pacienti a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem Avtozma vyskytnou známky/příznaky naznačující infekci tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

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

Hypersenzitivní reakce

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

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

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

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

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

Hematologické odchylky

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

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

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

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

U pacientů se sJIA a pJIA je třeba počet neutrofilů a trombocytů monitorovat v době druhého podání a následně podle správné klinické praxe (viz bod 4.2).

Lipidové parametry

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

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

Neurologické poruchy

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

Malignity

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

Očkování

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

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

GCA

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

sJIA

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

Pomocné látky se známým účinkem

Polysorbát

Každé 162mg předplněné injekční pero obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80.

Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Pacienti s alergií na polysorbát nesmějí tento léčivý přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Současné podání jednorázové dávky přípravku Avtozma 10 mg/kg s MTX v dávce 10 – 25 mg podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX. Populační farmakokinetické analýzy neprokázaly žádný vliv MTX, nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID) nebo kortikosteroidů na clearance tocilizumabu u pacientů s RA. U pacientů s GCA nebyl zjištěn žádný účinek kumulativní dávky kortikosteroidů na expozici tocilizumabu.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby přípravkem Avtozma na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

Tabulka 1. Přehled nežádoucích účinků objevujících se u pacientů léčených tocilizumabem

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriglyceridemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Zánět spojivek		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy		Bolest břicha, vředy v ústní dutině, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus, Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu	Periferní otok, hypersenzitivní reakce		
Vyšetření		Zvýšení jaterních aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		

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

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

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

Subkutánní podání

RA

Bezpečnost tocilizumabu při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojité zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla non-inferioritní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost

tocilizumabu v dávce 162 mg podaného jednou týdně versus 8 mg/kg intravenózně u 1 262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Bezpečnost a imunogenita pozorované u tocilizumabu podávaného subkutánně byly shodné se známým bezpečnostním profilem tocilizumabu podávaného intravenózně a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1). Byla pozorována vyšší četnost reakcí v místě vpichu injekce u subkutánního ramene v porovnání se subkutánní injekcí s placebem v intravenózním rameni.

Reakce v místě vpichu

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Subkutánní podání

sJIA

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu

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

Laboratorní odchylky

V 52týdenní otevřené studii se subkutánním podáním (WA28118) došlo u 23,5 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem k poklesu počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$. U 2 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem došlo k poklesu počtu trombocytů pod $100 \times 10^3/\mu l$. U 9,8 % pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem došlo k elevaci ALT a u 4,0 % k elevaci $AST \geq 3 \times ULN$.

Lipidové parametry

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

Subkutánní podání

pJIA

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

Infekce

Ve studii subkutánně podávaného tocilizumabu byl výskyt infekcí u pacientů s pJIA léčených subkutánně podávaným tocilizumabem srovnatelný s výskytem infekcí u pacientů s pJIA léčených intravenózně podávaným tocilizumabem.

Reakce v místě vpichu

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

Laboratorní odchylky

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

Lipidové parametry

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

Subkutánní podání

GCA

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

Trombocyty

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

Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Intravenózní podání

RA

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl počet všech infekcí zaznamenaných při podávání tocilizumabu 8 mg/kg spolu s DMARD 127 příhod na 100 pacientoroků v porovnání se 112 příhodami

na 100 pacientoroků ve skupině s placebem spolu s DMARD. V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet infekcí při podávání tocilizumabu 108 příhod na 100 pacientoroků.

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

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

Byly hlášeny i případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

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

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byly nežádoucí účinky v souvislosti s infuzí (vybrané příhody se objevují v průběhu nebo do 24 hodin po aplikaci infuze) zaznamenány u 6,9 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s DMARD a u 5,1 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD. Nežádoucí účinky zaznamenané během

infuze zahrnovaly primárně epizody hypertenze; příhody zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Po uvedení přípravku na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vytvořit proti tocilizumabu protilátky. Může být pozorována korelace mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Avtozma je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Subkutánní podání

RA

Klinická účinnost

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

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

Klinická odpověď

Studie SC-I hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neměli dostatečnou odpověď na stávající revmatologickou terapii včetně jednoho nebo více DMARD, přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Ve studii SC-I bylo 1 262 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 do skupiny s tocilizumabem v dávce 162 mg podávané subkutánně každý týden nebo do skupiny s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg podávané intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primárním cílem studie byl rozdíl v procentu pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 v týdnu 24. Výsledky studie SC-I uvádí tabulka 2.

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

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

TCZ - tocilizumab

^a - nemocní léčení dle protokolu (PPP)

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

Radiografická odpověď

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

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

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

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

Subkutánní podání

sJIA

Klinická účinnost

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

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

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

Subkutánní podání

pJIA

Klinická účinnost

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

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

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

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

Subkutánní podání

GCA

Klinická účinnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sekundární cílové parametry

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

Kumulativní dávka glukokortikoidu

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

Tabulka 4. Výsledky účinnosti ze studie WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Primární cílový parametr				
****Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	42 %* (18,00; 66,00)	39,06 %* (12,46; 65,66)
Hlavní sekundární cílový parametr				
Trvalá remise (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89; 58,81)	35,41 %* (10,41; 60,41)

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 51	Tocilizumab 162 mg s.c. 1 x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 49
Ostatní sekundární cílové parametry				
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (relabující pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg) medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26)² medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52)²</i>	3 296,00 N/A	N/A 3 817,50	1 862,00* 1 862,00*	1 862,00* 1 862,00*
Výzkumné cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů v týdnu 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Průměr (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

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

*** Deskriptivní hodnota p < 0,005

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

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

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

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

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

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A - neuplatňuje se

HR - poměr rizik

CI - interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

Ve studii WA28119 byly výsledky SF-36 rozděleny na souhrnná skóre fyzické složky (physical component score, PCS) a duševní složky (mental component score, MCS). Průměrná změna PCS z

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

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

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

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

Intravenózní podání

RA

Klinická účinnost

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

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

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

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

otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20 v týdnu 24.

Koprimárními cíli byly prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí v týdnu 52 a týdnu 104. Studie III hodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Pacienti dostávali každé čtyři týdny tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně).

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

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

Klinická odpověď

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

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

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

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

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

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

	Studie I AMBITION		Studie II LITHE		Studie III OPTION		Studie IV TOWARD		Studie V RADIATE	
Týden	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158

ACR 20										
24	70 %***	52 %	56 %***	27 %	59 %***	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %*	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %*	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %*	1 %
52		20 %***	4 %							

TCZ - tocilizumab

MTX - methotrexát

PBO - placebo

DMARD - chorobu modifikující antirevmatikum

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

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

Významná klinická odpověď

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

Radiografická odpověď

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

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

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

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

PBO - placebo

MTX - methotrexát

TCZ - tocilizumab

JSN - zúžení kloubní štěrbiny

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

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

Po 1 roce léčby tocilizumabem a MTX nevykazovalo 85 % pacientů ($n = 348$) žádnou progresi strukturálního poškození kloubů, definovanou jako změna celkového Sharpova skóre rovná 0 nebo nižší, v porovnání se 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). Výsledky zůstaly konzistentní i po 2 letech léčby (83 %, $n = 353$). Devadesát tři procent (93 %; $n = 271$) pacientů nevykazovalo žádnou progresi mezi týdnem 52 a týdnem 104.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

Pacienti léčení tocilizumabem zaznamenávali zlepšení ve všech výsledcích hlášených pacienty (dotazník hodnotící zdraví a index funkční neschopnosti - Health Assessment Questionnaire Disability

Index, HAQ-DI; zkrácený formulář 36 a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění). Statisticky významná zlepšení skóre HAQ-DI byla pozorována u pacientů léčených tocilizumabem v porovnání s pacienty léčenými DMARD. V průběhu otevřené fáze studie II bylo zlepšení fyzických funkcí udržováno po dobu až 2 let. V týdnu 52 byla průměrná změna HAQ-DI -0,58 ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX ve srovnání s -0,39 ve skupině s placebem a MTX. Průměrná změna HAQ-DI byla ve skupině s tocilizumabem 8 mg/kg a MTX udržena i v týdnu 104 (-0,61).

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojité zaslepená studie porovnávající monoterapii tocilizumabem s monoterapii adalimumabem, hodnotila 326 pacientů s RA, kteří netolerovali MTX nebo u kterých nebylo vhodné pokračovat v léčbě MTX (včetně pacientů, kteří na léčbu MTX reagovali nedostatečně). Pacienti v rameni s tocilizumabem dostávali intravenózní (i.v.) infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) každé 4 týdny a subkutánní (s.c.) injekci placeba každé 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali s.c. injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a i.v. infuzi placeba každé 4 týdny. Byl zjištěn statisticky významný superiority účinek léčby tocilizumabem oproti adalimumabu, pokud jde o kontrolu aktivity onemocnění od počátku léčby do týdne 24 léčby měřenou pomocí primárního cílového parametru změny DAS28 a všech sekundárních cílových parametrů (tabulka 7).

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

	ADA + placebo (i.v.) n = 162	ADA + placebo (s.c.) n = 163	Hodnota p ^(a)
Primární cílový parametr - průměrná změna oproti výchozí hodnotě v týdnu 24			
DAS28 (upravený průměr)	-1,8	-3,3	
Rozdíl v upravených průměrech (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Sekundární cílové parametry - pacienti s odpovědí na léčbu v týdnu 24 ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
Odpověď dle ACR 20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpověď dle ACR 50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpověď dle ACR 70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

Celkový klinický profil nežádoucích účinků tocilizumabu a adalimumabu byl podobný. Zastoupení pacientů se závažnými nežádoucími účinky byl u obou léčebných skupin vyvážený (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Typy nežádoucích účinků v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností jako v tabulce 1. V rameni s tocilizumabem byla hlášena vyšší incidence infekcí a infestací (48 % vs. 42 %), ale bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a u 2 (1,2 %) pacientů v rameni s adalimumabem došlo k poklesu počtu neutrofilů stupně 3 nebo 4 podle kritérií CTC-AE. U 11 (6,8%) pacientů v rameni s tocilizumabem a u 5 (3,1%) pacientů v rameni s adalimumabem došlo ke zvýšení ALT stupně 2 nebo vyššího stupně podle kritérií CTC-AE. Průměrné

zvýšení LDL oproti výchozí hodnotě bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s tocilizumabem a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s tocilizumabem byla shodná se známým bezpečnostním profilem tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

RA

Intravenózní použití

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

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

Distribuce

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

Eliminace

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

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se v čase nemění. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny se AUC a $C_{\min}$ zvyšovaly více, než je úměrné dávce. $C_{\max}$ se zvyšovala úměrně

dávce. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg byla předpokládána hodnota AUC 3,2 x a hodnota C_{min} 30 x vyšší než po dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

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

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

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

Absorpce

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

Eliminace

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

sJIA

Subkutánní podání

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

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

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

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

<u>PK parametr tocilizumab</u>	<u>162 mg každý týden $\geq$ 30 kg</u>	<u>162 mg každé 2 týdny $<$ 30 kg</u>
C_{max} (μ g/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C_{min} (μ g/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
$C_{střední}$ (μ g/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Koeficient kumulace pro C_{max}	3,66	1,88
Koeficient kumulace pro C_{min}	4,39	3,21
Koeficient kumulace pro $C_{střední}$ nebo AUC τ^*	4,28	2,27

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

pJIA

Subkutánní podání

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

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

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

* τ = 2 týdny, resp. 3 týdny u dvou subkutánních režimů

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

Absorpce

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

Distribuce

Centrální distribuční objem u pediatrických pacientů s pJIA byl 1,97 l, periferní distribuční objem byl 12,03 l; distribuční objem v ustáleném stavu tak činil 4,0 l.

Eliminace

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

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

GCA

Subkutánní podání

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

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

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

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné formální studie vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tocilizumabu. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách v rámci studií RA a GCA měla normální funkci ledvin nebo lehkou poruchu funkce ledvin. Lehká porucha funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu podle Cockrofta a Gaulta) farmakokinetiku tocilizumabu neovlivňovala.

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

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

Porucha funkce jater

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

Věk, pohlaví a etnikum

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a GCA prokázaly, že věk, pohlaví ani etnikum neovlivňují farmakokinetiku tocilizumabu. Výsledky PK populačních analýz u pacientů se sJIA a s pJIA potvrdily, že velikost těla je jedinou kovariancí, která má značný dopad na farmakokinetiku tocilizumabu včetně eliminace a absorpce, proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulky 8 a 9).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Dostupná preklinická data ukazují na přispění IL-6 k maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferální léze. Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu. Účinky na endokrinní aktivitu a reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u opic *Cynomolgus* pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u IL-6 deficitních myši porušeny. Podávání tocilizumabu opicím *Cynomolgus* v časně gestaci nemělo přímý ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek lidské expozice) ve skupině s dávkami 50 mg/kg/den bylo pozorováno mírné zvýšení potratů / embryo-fetálních úmrtí v porovnání s placebem nebo skupinou s nízkými dávkami. Ačkoliv se nezdá, že by byl cytokin IL-6 kritický pro fetální růst

nebo imunologickou kontrolu maternálního / fetálního vzájemného stavu, souvislost tohoto nálezu s tocilizumabem nelze vyloučit.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

L-Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
L-Threonin
L-Methionin
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C. V případě potřeby může být předplněné pero během těchto 3 týdnů jednou vráceno do chladničky a uchováváno v chladu až do data použitelnosti. Pokud není předplněné pero použito během 3 týdnů, musí být zlikvidováno.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo typ I) s nasazovací jehlou, roztok obsahuje 162 mg přípravku Avtozma. Přípravek je ve formě předplněného pera. Předplněné pero je uzavřeno pevným krytem jehly (polyisoprenový kaučuk a polypropylen) a sterilní elastomerovou zarážkou pístu s povlakem fluorotec (se silikonem).

Předplněné pero Avtozma pro použití pacientem je k dispozici v baleních obsahujících:

- 1 předplněné pero
- 2 předplněná pera
- 4 předplněná pera
- 12 (3 balení po 4) předplněných per (vícnásobná balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Avtozma je dodáván v předplněném peru k jednorázovému použití. Po vyjmutí z chladničky má být předplněné pero vytemperováno na pokojovou teplotu (18 °C až 28 °C), tzn. před aplikací injekce přípravku Avtozma je nutno vyčkat 45 minut. S perem se nesmí třepat. Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během 3 minut, aby se zabránilo vysychání léku a ucpání jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu, musíte je vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se oranžový proužek po stisknutí krytu jehly nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí. Předplněné pero **nepoužívejte** opakovaně. Předplněné pero je uzamčeno a jehla je při pokusu o opakované použití zakryta krytem jehly. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, není bezbarvý až žlutý nebo pokud je jakákoliv část předplněného pera poškozena.

Podrobný návod k aplikaci léčivého přípravku Avtozma předplněné pero je uveden v příbalové informaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/24/1896/010
EU/1/24/1896/011
EU/1/24/1896/012
EU/1/24/1896/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14 únor 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ
ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Binex Co., Ltd.,
3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,
Incheon
Korejská republika

CELLTRION Inc. (Plant III),
20, Academy-ro, 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

• **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne vzdělávací materiál zahrnující terapeutické indikace RA, sJIA, pJIA a GCA všem lékařům, u nichž se předpokládá předepisování/podávání přípravku Avtozma, materiál bude obsahovat následující informace:

- Informační balíček pro lékaře
- Informační balíček pro zdravotnické pracovníky
- Informační balíček pro pacienta

Držitel rozhodnutí o registraci musí odsouhlasit obsah a formát vzdělávacího materiálu, včetně komunikačního plánu (zahrnující prostředek distribuce), ve spolupráci s národní autoritou ještě před jeho distribucí.

Informační balíček pro lékaře by měl obsahovat následující základní součásti:

- Odkaz na Souhrn údajů o přípravku (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Výpočet dávky (pacienti s RA, sJIA a pJIA), přípravu infuze a rychlost podávání infuze
- Riziko závažných infekcí
 - Přípravek nesmí být podáván pacientům s aktivní nebo suspektní infekcí
 - Přípravek může zmírňovat příznaky a symptomy akutní infekce, což může vést k opožděné diagnóze
- Riziko hepatotoxicity
 - Při zvažování zahájení léčby tocilizumabem má být postupováno se zvýšenou opatrností u pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz ALT nebo AST nad 1,5x ULN. Pacientům se zvýšenými hladinami ALT nebo AST nad 5x ULN se léčba nedoporučuje.
 - U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumabu, na základě hodnot aminotransferáz jsou uvedeny v SmPC v bodě 4.2.
- Riziko gastrointestinálních perforací především u pacientů s anamnézou divertikulitidy nebo střevních ulcerací
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky léku
- Informační balíček pro pacienta (předávaný pacientům zdravotnickými pracovníky)
- Pokyny pro diagnostiku syndromu aktivace makrofágů u pacientů se sJIA
- Doporučení pro přerušování dávkování u pacientů se sJIA a pJIA

Informační balíček pro zdravotnické pracovníky by měl obsahovat následující základní součásti:

- Prevence léčebných chyb a reakcí souvisejících s injekcí/infuzí
 - Příprava injekce/infuze
 - Rychlost podávání infuze
- Sledování pacienta z důvodu možných reakcí souvisejících s injekcí/infuzí
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky

Informační balíček pro pacienta by měl obsahovat následující základní součásti:

- Příbalovou informaci pro pacienta (s návodem pro s.c. podání) (např. odkaz na webové stránky EMA)

- Kartu pacienta
 - upozorňující na riziko vzniku infekcí, které, pokud se neléčí, mohou být závažné. Navíc se některé dříve prodělané infekce mohou objevit znovu.
 - upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravky Avtozma se mohou rozvinout komplikace divertikulitidy, které, pokud se neléčí, mohou být závažné.
 - upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravky Avtozma se může vyvinout závažné poškození jater. Pacienti budou monitorováni pomocí funkčních jaterních testů. Pacienti mají ihned informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterní toxicity zahrnující utahanost, bolest břicha a ikterus.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Avtozma 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
80 mg/4 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 4 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/001 1 injekční lahvička

EU/1/24/1896/002 4 injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Avtozma 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
200 mg/10 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/003 1 injekční lahvička
EU/1/24/1896/004 4 injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

Avtozma 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
400 mg/20 ml
Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml
Čtyři injekční lahvičky o objemu 20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K intravenózní infuzi po naředění
Naředěný přípravek se musí použít okamžitě
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce
Chraňte před mrazem
Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/005 1 injekční lahvička
EU/1/24/1896/006 4 injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
1 předplněná injekční stříkačka
2 předplněné injekční stříkačky
4 předplněné injekční stříkačky
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabíčky a ponechejte 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/007 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/24/1896/008 4 předplněné injekční stříkačky

EU/1/24/1896/013 2 předplněné injekční stříkačky

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (S BLUEBOXEM) – Vícečetné balení****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabíčky a ponechtejte 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce Chraňte před mrazem

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) předplněné injekční stříkačky (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUEBOXU) – Vícenásobné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje tocilizumabum 162 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
4 předplněné injekční stříkačky. Součást vícenásobného balení, nemůže být prodávána odděleně.
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabíčky a ponechtejte 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) předplněné injekční stříkačky (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
1 předplněné pero
2 předplněná pera
4 předplněná pera
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/010 1 předplněné pero

EU/1/24/1896/011 4 předplněná pera

EU/1/24/1896/014 2 předplněná pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO (S BLUEBOXEM) - vícečetné balení

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru,
Vícenásobné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných per
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) předplněných per (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ PERO (BEZ BLUEBOXU) - vícečetné balení

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80, voda pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok v předplněném peru
4 předplněná pera. Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) předplněných per (vícenásobné balení)

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

avtozma 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Avtozma 20 mg/ml sterilní koncentrát
tocilizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

80 mg/4 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Avtozma 20 mg/ml sterilní koncentrát
tocilizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg/10 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Avtozma 20 mg/ml sterilní koncentrát
tocilizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

400 mg/20 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Avtozma 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg/0,9 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ**

Avtozma 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg/0,9 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Avtozma 20 mg/ml, koncentrát pro infuzní roztok tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

K této příbalové informaci dostanete navíc i **Kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek Avtozma používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat
3. Jak se přípravek Avtozma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Avtozma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá

Přípravek Avtozma obsahuje látku nazývanou tocilizumab, bílkovinu tvořenou specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), která blokuje účinek určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek Avtozma napomáhá zmírňovat příznaky, jako jsou bolest a otok kloubů a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Avtozma zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

- **Přípravek Avtozma se používá k léčbě dospělých** se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA), autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. Přípravek Avtozma se obvykle podává v kombinaci s methotrexátem. Přípravek Avtozma se však může podávat samostatně, pokud Váš lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.
- Přípravek Avtozma se rovněž používá k léčbě dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.
- **Přípravek Avtozma se používá k léčbě dětí se sJIA.** Přípravek Avtozma se používá u dětí ve věku 2 let a starších s **aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů, horečku a vyrážku. Přípravek Avtozma se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **Přípravek Avtozma se používá k léčbě dětí s pJIA.** Přípravek Avtozma se používá u dětí ve věku 2 let a starších s aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek Avtozma se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.
- **Přípravek Avtozma se používá k léčbě dospělých a dětí od 2 let s těžkým nebo život ohrožujícím syndromem z uvolnění cytokinů (CRS),** což je nežádoucí účinek u pacientů léčených T lymfocyty upravenými pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR) používanými k léčbě některých typů nádorových onemocnění.
- **Přípravek Avtozma se používá k léčbě dospělých s onemocněním způsobeným koronavirem 2019 (COVID-19),** kteří užívají systémové (celkově podávané) kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem nebo mechanickou ventilaci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat

Přípravek Avtozma Vám nesmí být podán

- jestliže jste **alergický(á)** na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). (Viz zvláštní upozornění na konci bodu s nadpisem „Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát“)
- jestliže trpíte aktivní (právě probíhající), závažnou infekcí.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře, který(á) Vám bude infuzi podávat.

Upozornění a opatření

Předtím než Vám bude přípravek Avtozma podán, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otoky rtů nebo kožní vyrážku, během podávání infuze nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže máte jakoukoli **infekci** ledvin, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Avtozma může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Avtozma u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (výchlipky na tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Avtozma používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste pacient(ka), který(á) byl(a) v nedávné době očkovan(a)** (buď dospělý nebo dítě), nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti, zejména děti, mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Avtozma, není-li zapotřebí okamžité zahájení léčby. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Avtozma nemají podávat.

- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Váš lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Avtozma může přesto být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečních a cévních) onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Avtozma sledovat.
- jestliže máte středně závažnou, nebo závažnou **poruchu funkce ledvin**, Váš lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Avtozma a během léčby Vám lékař provede krevní testy, které určí, zda nemáte snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček nebo zvýšené jaterní enzymy.

Děti a dospívající

Přípravek Avtozma se nedoporučuje používat u dětí do 2 let věku.

Pokud se u dítěte v minulosti vyskytl **syndrom aktivace makrofágů** (aktivuje a způsobuje nekontrolované dělení určitých krevních buněk), sdělte to svému lékaři. Váš lékař se rozhodne, zda může být přípravek Avtozma nadále podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Avtozma

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (nebo které užívá Vaše dítě, pokud je pacientem), nebo které jste v nedávné době užíval(a). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu. Přípravek Avtozma může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. **Informujte svého lékaře**, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používá se ke snížení **zánětu**
- simvastatin nebo atorvastatin, používá se ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používají se k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- teofylin, používá se k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenpropion, používají se jako **látky na ředění krve**
- fenytoin, používá se k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používá se na **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používá se na **zmírnění úzkosti**.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat tocilizumab s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA nebo pJIA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Avtozma se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek Avtozma, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek Avtozma prochází do mateřského mléka.

Dostupné údaje nenaznačují jakýkoli vliv na plodnost při této léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 v jednom mililitru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoli známou alergii.

3. Jak se přípravek Avtozma používá

Tento přípravek je dostupný na lékařský předpis od Vašeho lékaře.

Přípravek Avtozma **podává lékař nebo zdravotní sestra infuzí (kapačkou) do žíly**. Lékař nebo zdravotní sestra roztok naředí, zavedou nitrožilní infuzi a budou Vás během léčby i po jejím ukončení sledovat.

Dospělí pacienti s RA

Obvyklá dávka přípravku Avtozma je 8 mg na kg tělesné hmotnosti. V závislosti na Vaší reakci na léčbu Vám lékař může snížit dávku na 4 mg/kg a potom znovu zvýšit na 8 mg/kg, pokud to bude vhodné.

Přípravek Avtozma bude dospělým pacientům podáván jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Děti se sJIA (ve věku 2 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na tělesné hmotnosti.

- Pokud vážíte méně než 30 kg: dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**
- Pokud vážíte 30 kg nebo více, dávka je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**

Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Přípravek Avtozma se podává dětem se sJIA jednou za 2 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Děti s pJIA (ve věku 2 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na tělesné hmotnosti.

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

Dávka se vypočítává podle tělesné hmotnosti při každém podání.

Děti s pJIA budou dostávat přípravek Avtozma jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Pacienti s CRS

Obvyklá dávka přípravku Avtozma je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte 30 nebo více kg**.

Dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte méně než 30 kg**.

Přípravek Avtozma lze podávat samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Pacienti s onemocněním COVID-19

Obvyklá dávka přípravku Avtozma je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**. Může být třeba podat druhou dávku.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Avtozma, než jste měl(a)

Jelikož je přípravek Avtozma podáván lékařem nebo sestrou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Avtozma

Jelikož Vám přípravek Avtozma podává lékař nebo sestra, je nepravděpodobné, že byste vynechal(a) dávku. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Avtozma

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Avtozma bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Avtozma nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se můžou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Avtozma.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání infuze:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce

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

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- únava
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku

- zadržování tekutin (otoky) na dolních končetinách, nárůst tělesné hmotnosti
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha)
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech
- vysoká hladina tuků (triglyceridů) v krvi
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže)
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální])
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

Děti se sJIA

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, průjem, snížený počet bílých krvinek a zvýšené hodnoty testů jaterních funkcí (jaterních aminotransferáz).

Děti s pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, bolest hlavy, pocit na zvracení (nauzea) a snížený počet bílých krvinek.

5. Jak přípravek Avtozma uchovávat

Uchovávejte přípravek Avtozma mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Neotevřenou injekční lahvičku lze uchovávat při teplotě do maximálně 25 °C po jedno období v délce až 5 týdnů. V případě potřeby lze injekční lahvičku během těchto 5 týdnů jednou vrátit do chladničky a uchovávat v chladu až do data použitelnosti. Pokud se injekční lahvička nepoužije během 5 týdnů, musí být zlikvidována.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Infuzní roztok po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného nebo 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného může být v případě potřeby uchováván v chladničce po dobu až 1 měsíce nebo při pokojové teplotě až do 30 °C až po dobu 48 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Avtozma obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.
Jedna lahvička o objemu 4 ml obsahuje 80 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.
Jedna lahvička o objemu 10 ml obsahuje 200 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.
Jedna lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg (20 mg/ml) tocilizumabu.
- Dalšími složkami jsou L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Avtozma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Avtozma je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirý až lehce opalizující, bezbarvý až nažloutlý roztok.

Přípravek Avtozma se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících 4 ml, 10 ml a 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Velikost balení po 1 nebo 4 lahvičkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49(0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L..
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA.
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod na naředění před podáním

Parenterální přípravky mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až lehce opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku Avtozma použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku. Pro infuzní vaky vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) se mají používat infuzní vaky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (bez DEHP).

Dospělí pacienti s RA, onemocněním COVID-19 a CRS (≥ 30 kg)

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (0,4 ml/kg) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Použití u pediatrické populace

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

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (**0,4 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 100ml infuzního vaku. Konečný objem má být 100 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (**0,6 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

Za aseptických podmínek odeberte z 50ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Avtozma potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Avtozma (**0,5 ml/kg**) se má odebrat z injekční lahvičky a přenést do 50ml infuzního vaku. Konečný objem má být 50 ml. K promíchání roztoku jemně obraťte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění. Přípravek Avtozma je určen pouze k jednorázovému použití.

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

K této příbalové informaci dostanete navíc i **Kartu pacienta**, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které musíte znát dříve, než začnete přípravek Avtozma používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat
3. Jak se přípravek Avtozma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Avtozma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá

Přípravek Avtozma obsahuje látku nazývanou tocilizumab, bílkovinu tvořenou specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátky), která blokuje účinek určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek Avtozma se používá k léčbě:

- **dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné
- **dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou (RA)**, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.

Přípravek Avtozma napomáhá zmírňovat příznaky RA, jako jsou bolest a otok kloubů, a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Avtozma zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

Přípravek Avtozma se obvykle podává v kombinaci s jiným lékem na RA, který se nazývá methotrexát. Přípravek Avtozma se však může podávat samostatně, pokud Váš lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou arteritidou (GCA)**, tj. onemocněním tepen způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a krku. K příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelisti. K účinkům může patřit cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek Avtozma může zmenšit bolestivost a otok cév a žil v oblasti hlavy, krku a paží.

K léčbě GCA se často používají tzv. steroidy. Steroidy bývají účinné, ale při dlouhodobém užívání vysokých dávek mohou mít nežádoucí účinky. Snížení dávky steroidů může také vyvolat znovuvzplanutí GCA. Přidání přípravku Avtozma k léčbě může zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu GCA.

- **děti a dospívajících od 1 roku s aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA).** Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů a horečku a vyrážku.

Přípravek Avtozma se používá ke zmírnění příznaků sJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

- **děti a dospívajících od 2 let s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA).** Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů.

Přípravek Avtozma se používá ke zmírnění příznaků pJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat

Nepoužívejte přípravek Avtozma

- jestliže jste alergický(á) nebo dítě, o které pečujete, je alergické na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). (Viz zvláštní upozornění na konci bodu s nadpisem „Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát“)
- jestliže trpíte nebo jestliže dítě, o které pečujete, trpí aktivní (právě probíhající), závažnou infekcí.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to svému lékaři. Nepoužívejte přípravek Avtozma.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Avtozma se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otoky rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivku nebo kožní vyrážku, během injekce nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky alergické reakce po podání přípravku Avtozma, nepodávejte si další dávku, dokud nebudete informovat svého lékaře a také dokud Vám lékař neřekne, abyste si podal(a) další dávku.
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Avtozma může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Avtozma u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.

- jestliže jste měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (výchlipky na tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Avtozma používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste pacient(ka), který(á) byl(a) v nedávné době očkován(a), nebo pokud je očkování plánováno**, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Avtozma. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Avtozma nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Váš lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Avtozma může přesto být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Avtozma sledovat.
- jestliže máte středně závažnou, nebo závažnou **poruchu funkce ledvin**, Váš lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Avtozma Vám lékař provede krevní testy, které určí, zda nemáte snížený počet bílých krvinek, snížený počet krevních destiček nebo zvýšené jaterní enzymy.

Děti a dospívající

Přípravek Avtozma injekce pro podkožní podání se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku. Přípravek Avtozma nesmí být podáván dětem se sJIA s tělesnou hmotností do 10 kg.

Jestliže mělo dítě v minulosti **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a neřízené množení konkrétních krevních buněk), oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda dítě může i přesto přípravek Avtozma používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Avtozma

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a). Přípravek Avtozma může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Měl(a) byste informovat svého lékaře, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používá se ke snížení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin, používá se ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používají se k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- teofylin, používá se k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenprocumon, používají se jako **látky na ředění krve**
- fenytoin, používá se k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používá se na **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používá se na **zmírnění úzkosti**

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat tocilizumab s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Avtozma se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek Avtozma, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek Avtozma prochází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jednom předplněné injekční stříkačce. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakoukoli známou alergii.

3. Jak se přípravek Avtozma používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba bude předepsána a zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Doporučená dávka

Doporučená dávka pro dospělé s RA a GCA je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podaná jednou týdně.

Děti a dospívající (od 1 roku) se sJIA

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), jednou za 2 týdny
- pokud je pacientova hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), jednou týdně

Děti a dospívající s pJIA (od 2 let)

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), **jednou za 3 týdny**
- pokud je pacientova hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky), **jednou za 2 týdny**.

Přípravek Avtozma se podává injekcí pod kůži (podkožně). Ze začátku Vám může injekci přípravku Avtozma podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra. Váš lékař však může rozhodnout, že si můžete injekci přípravku Avtozma podat sám(a). V tomto případě budete proškolen(a), jak si sám(a) podat injekci přípravku Avtozma. Rodiče a opatrovníci budou vyškoleni, jak podávat injekci přípravku Avtozma pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami, jako jsou například děti.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce sobě nebo dítěti, o které pečujete. Podrobné „Informace o použití“ naleznete na konci této příbalové informace.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Avtozma, než jste měl(a)

Jelikož je přípravek Avtozma podáván předplněnou injekční stříkačkou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže dospělý s RA nebo GCA nebo dítě či dospívající se sJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité užívat přípravek Avtozma přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání týdenní dávky méně než 7 dnů, užíjte dávku následující den poté, kdy byla plánovaná.
- Pokud uplyne od vynechání dávky, kterou užíváte jednou za 2 týdny, méně než 7 dnů, aplikujte si dávku, jakmile si vzpomenete a další dávku si aplikujte v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy si aplikovat přípravek Avtozma, zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže dítě nebo dospívající s pJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité užívat přípravek Avtozma přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání dávky méně než 7 dnů, aplikujte dávku, jakmile si vzpomenete, a podejte dávku v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy aplikovat přípravek Avtozma, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Avtozma

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Avtozma bez rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Avtozma nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Avtozma.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce

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

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- únava
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi
- reakce v místě vpichu injekce

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- zadržování tekutin (otoky) na dolních končetinách, nárůst tělesné hmotnosti
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha)
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech
- vysoká hladina tuků (triglyceridů) v krvi
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže)
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální])
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů

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

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA jsou obecně podobné těm, které se vyskytují u dospělých. Některé nežádoucí účinky jsou u dětí a dospívajících pozorovány častěji: zánět nosu a hrdla, bolest hlavy, nevolnost (pocit na zvracení) a nižší počet bílých krvinek.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.** Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Avtozma uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do:“ a na štítku předplněné injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C. V případě potřeby lze přípravek Avtozma během těchto 3 týdnů jednou vrátit do chladničky a uchovávat v chladu až do data použitelnosti. Pokud se přípravek Avtozma nepoužije během 3 týdnů, musí být zlikvidován.

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

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

S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Po odstranění víčka musí být injekce podána do 5 minut, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění víčka použita do 5 minut, musíte ji zlikvidovat vyhozením do nepropíchnutelné nádoby a musí být použita nová injekční stříkačka.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Avtozma obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml obsahuje 162 mg tocilizumabu.

- Dalšími složkami jsou L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Avtozma vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Avtozma je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až žlutý.

Přípravek Avtozma se dodává jako předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml obsahující 162 mg tocilizumabu injekčního roztoku.

Předplněná injekční stříkačka Avtozma pro použití pacientem je k dispozici v baleních obsahujících:

- 1 předplněnou injekční stříkačku
- 2 předplněné injekční stříkačky
- 4 předplněné injekční stříkačky
- 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček (vícečetná balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L..
Tel: +34 910 498 478

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

Než začnete přípravek Avtozma v předplněné injekční stříkačce používat a pokaždé, když dostanete nové balení, přečtěte si návod k použití, který je součástí balení, a řiďte se jím. Mohou se objevit nové informace. Před použitím přípravku Avtozma zajistěte, aby vám váš lékař ukázal správný způsob jeho použití.

Důležité informace

- **Neodstraňujte** kryt předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) si přípravek Avtozma podat.
- **Nikdy se nepokoušejte předplněnou injekční stříkačku rozebírat.**
- **Nepoužívejte opakovaně** tutéž stříkačku.
- Předplněnou injekční stříkačkou **netřepejte**.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na zem nebo byla poškozena.
- **Rada pro pacienty týkající se reakcí z přecitlivělosti (nebo anafylaxe):** Pokud se u vás kdykoli kdy nejste u lékaře během injekce nebo po ní objeví příznaky, jako je kožní vyrážka, svědění, zimnice, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, bolest na hrudi, sípání, potíže s dýcháním nebo polykáním nebo pocit závratě či mdloby, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.

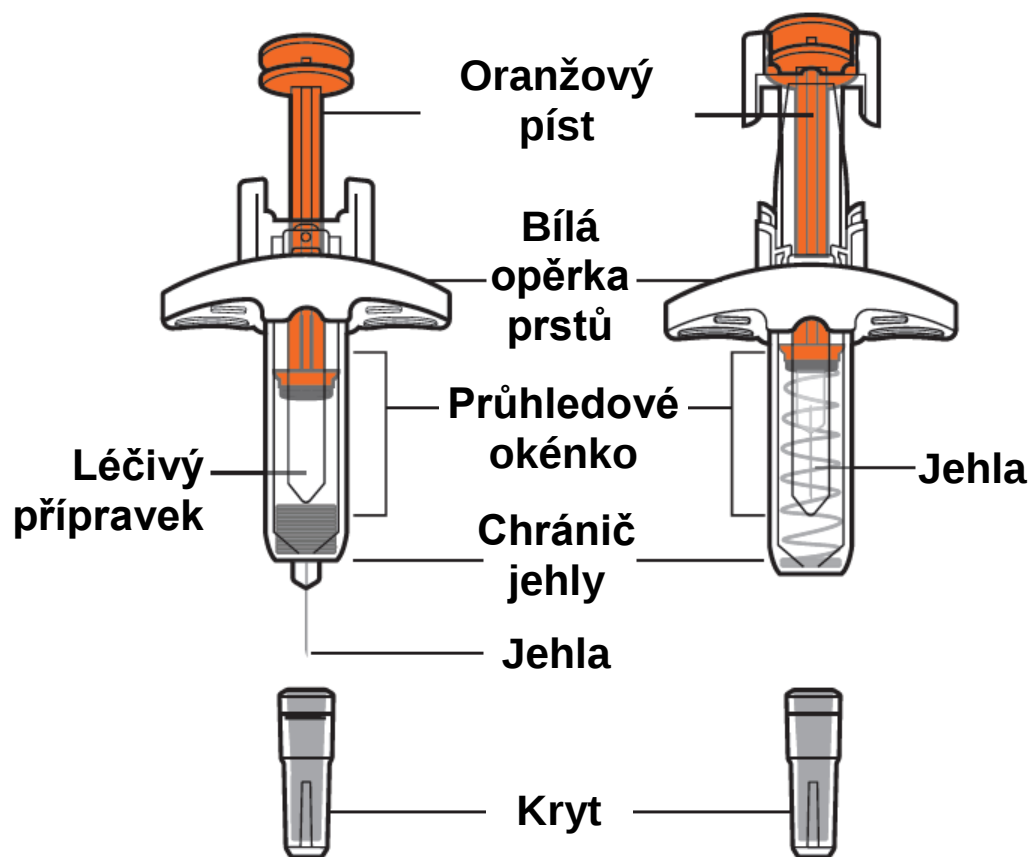
Uchovávání přípravku Avtozma

- Nepoužitou předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v původní krabici v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. **Chraňte** před mrazem.
- Po vyjmutí z chladničky lze přípravek Avtozma uchovávat až 3 týdny při teplotě do 30°C. V případě potřeby může být přípravek Avtozma během těchto 3 týdnů jednou vrácen do chladničky. Přípravek Avtozma musí být zlikvidován, pokud není použit během 3 týdnů.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dosah přímého slunečního světla.
- Při uchovávání **nevyndávejte** předplněnou injekční stříkačku z její původní krabice.
- **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku bez dozoru.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dosah dětí. Obsahuje malé části.

Části předplněné injekční stříkačky (viz obrázek A).

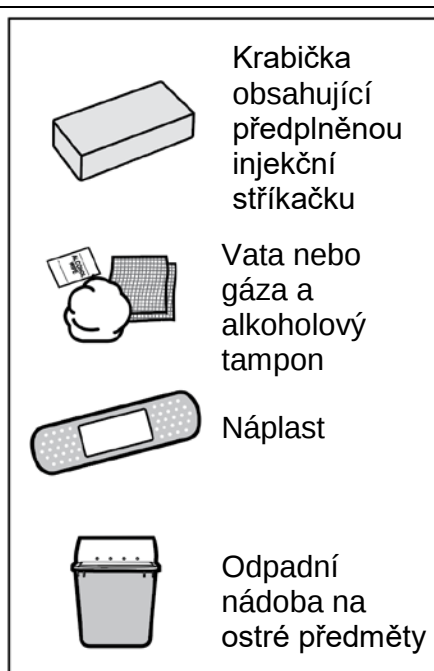
Před použitím

Po použití



obrázek A

Příprava na injekci



obrázek B

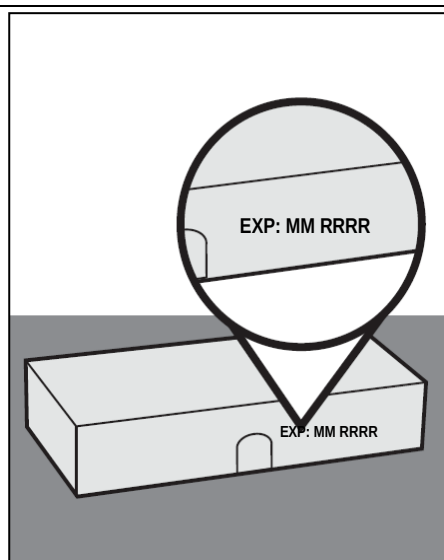
1. Připravte si pomůcky pro injekci.

- Připravte si čistý, rovný povrch, například stůl nebo pult, na dobře osvětleném místě.
- Vyjměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky.
- Ujistěte se, že máte následující pomůcky (viz **obrázek B**):

- Krabička obsahující předplněnou injekční stříkačku
- Avtozma

Není součástí krabičky:

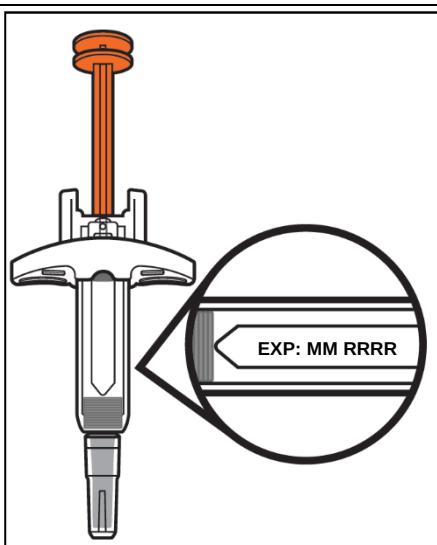
- Vata nebo gáza
- Náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty
- Alkoholový tampon



obrázek C

2. Prohlédněte si krabičku

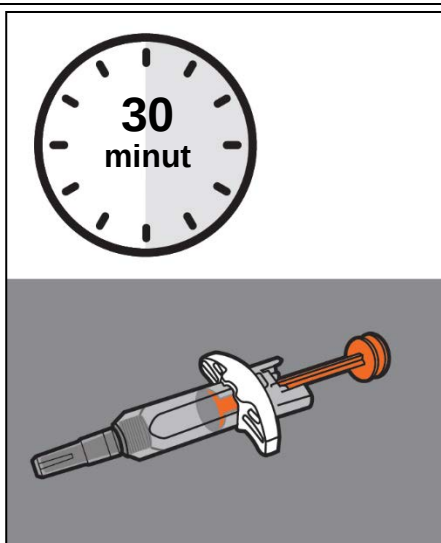
- Prohlédněte si krabičku a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek a dávku. (Avtozma)
 - Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce a ujistěte se, že ještě neuplynulo.
- Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud doba použitelnosti již uplynula.
 - Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud krabička vypadá, že byla otevřena nebo poškozena, pokud otevíráte krabičku poprvé, zkontrolujte, zda je řádně uzavřena.



obrázek D

3. Prohlédněte si předplněnou injekční stříkačku.

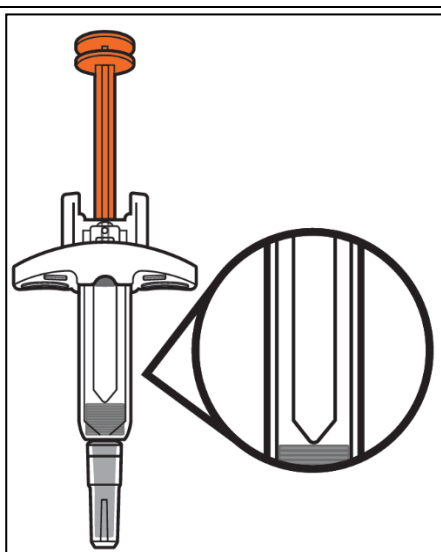
- a. Otevřete krabičku a vyjměte z krabičky jednu jednodávkovou předplněnou injekční stříkačku. Vraťte všechny zbývající předplněné injekční stříkačky Avtozma v krabičce do chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti předplněné injekční stříkačky Avtozma (viz **obrázek D**).
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud doba použitelnosti již uplynula. Pokud datum použitelnosti už uplynulo, bezpečně zlikvidujte předplněnou injekční stříkačku v odpadní nádobě na ostré předměty a vezměte si novou.
- c. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku, zda není poškozená a nevykazuje známky úniku tekutiny.
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na zem, je poškozená nebo z ní uniká tekutina.



obrázek E

4. Počkejte 30 minut.

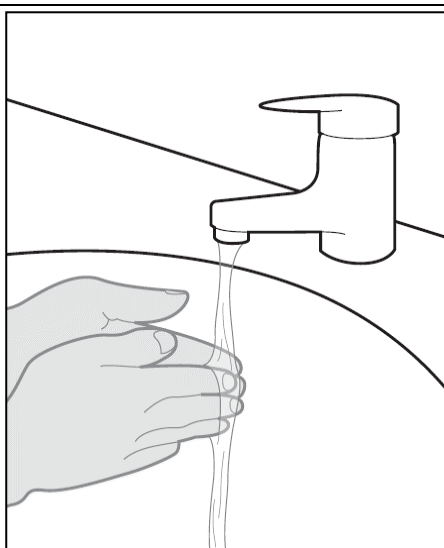
- a. Ponechte předplněnou injekční stříkačku mimo krabičku při pokojové teplotě 18 °C až 28 °C po dobu 30 minut, aby se zahřála (viz **obrázek E**).
 - **Nezahřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, jako je horká voda nebo mikrovlnná trouba.
 - **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
 - Zatímco se předplněná injekční stříkačka otepluje na pokojovou teplotu, **neodstraňujte** kryt.
 - Pokud předplněná injekční stříkačka nedosáhne pokojové teploty, mohlo by to způsobit nepříjemné pocity a ztížit stisknutí pístu.



obrázek F

5. Zkontrolujte léčivý přípravek.

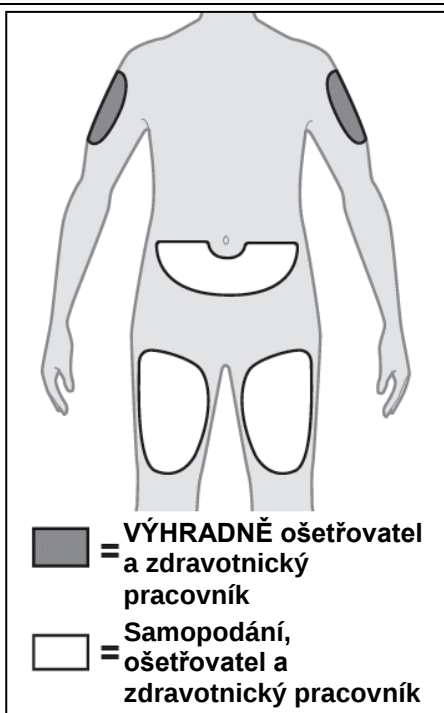
- a. Držte přípravek Avtozma s krytem směřujícím dolů.
- b. Prohlédněte si léčivý přípravek a ujistěte se, že je roztok čirý, bezbarvý až slabě žlutý a neobsahuje žádné částice ani šupinky (viz **obrázek F**).
 - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je roztok odlišně zabarvený, zakalený nebo obsahuje částice či šupinky. Předplněnou injekční stříkačku bezpečně zlikvidujte v odpadní nádobě na ostré předměty a použijte novou.
 - Vzduchové bubliny jsou normální.



obrázek G

6. Umyjte si ruce.

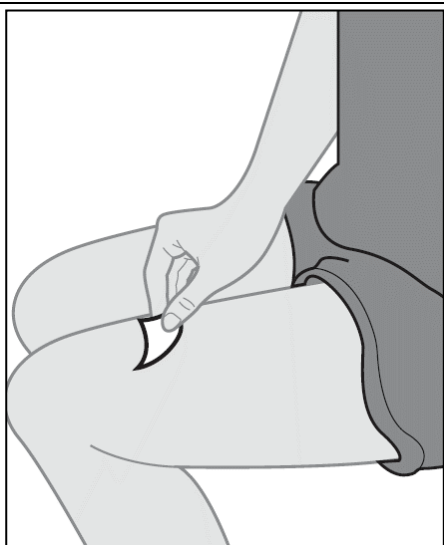
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte (viz **obrázek G**).



obrázek H

7. Vyberte vhodné injekční místo (viz **obrázek H**).

- a. Injekci můžete podat do:
- přední části stehen,
 - břicha, s výjimkou 5 cm kolem pupku,
 - vnější oblasti horních končetin (pouze pokud jste ošetřovatel nebo zdravotnický pracovník).
- Do horních končetin si injekci **nepodávajte** sami.
 - Pro každou novou injekci zvolte jiné injekční místo vzdálené nejméně 2,5 cm od místa použitého pro poslední injekci.
 - **Nepodávajte** injekci do mateřských znamének, jizev, modřin nebo do míst, kde je kůže citlivá, zarudlá nebo tvrdá.
 - **Nepodávajte** injekci přes oděv.

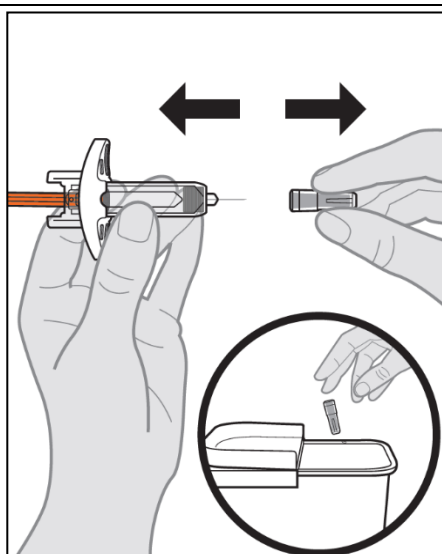


obrázek I

8. Vyčistěte místo vpichu.

- a. **Místo vpichu otřete alkoholovým tamponem** a nechte jej na vzduchu zaschnout po dobu asi 10 sekund (viz **obrázek I**). Tímto snížíte pravděpodobnost vzniku infekce.
- Před podáním injekce se místa vpichu **nedotýkejte**.
 - Čistou plochu **neovívejte** ani na ni **nefoukejte**.

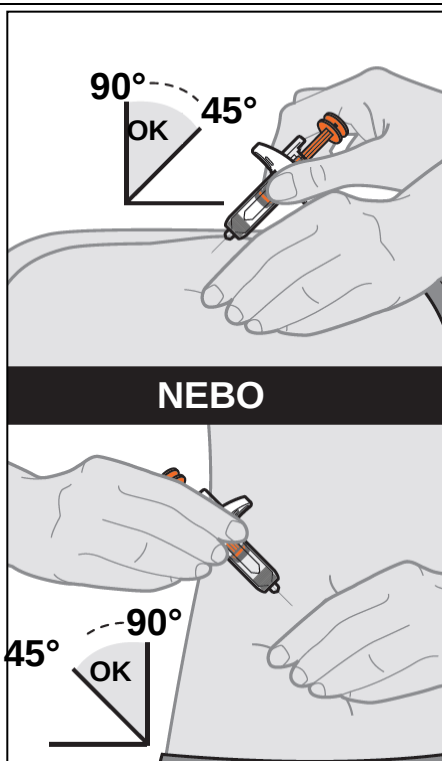
Podání injekce



obrázek J

9. Odstraňte kryt.

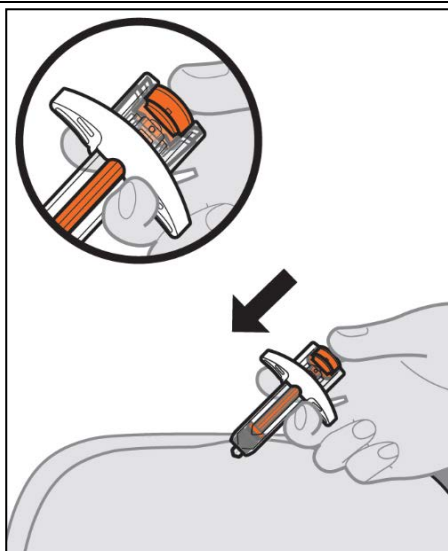
- a. Držte tělo předplněné injekční stříkačky jednou rukou. Druhou rukou opatrně sundejte kryt (viz **obrázek J**). *Poznámka:* Jestliže nemůžete kryt odstranit, měli byste požádat o pomoc ošetřovatele nebo se obrátit na svého lékaře.
- Při odstraňování krytu **se nedotýkejte** pístu.
 - Na špičce jehly se může objevit kapka roztoku. To je normální.
 - Pokud není předplněná injekční stříkačka použita do 5 minut od sejmutí krytu jehly, má být předplněná injekční stříkačka zlikvidována v nádobě odolné proti propíchnutí nebo v odpadní nádobě na ostré předměty a má být použita nová předplněná injekční stříkačka.
- b. Kryt ihned vyhod'te do nádoby na ostré předměty (viz **krok 14** a **Likvidace předplněné injekční stříkačky** a **obrázek N**).
- Předplněné injekční stříkačky opětovně kryt **nenasazujte**.
 - **Nesahejte** na špičku jehly předplněné injekční stříkačky, abyste zabránili náhodnému poranění.



obrázek K

10. Zaveďte předplněnou injekční stříkačku do místa vpichu.

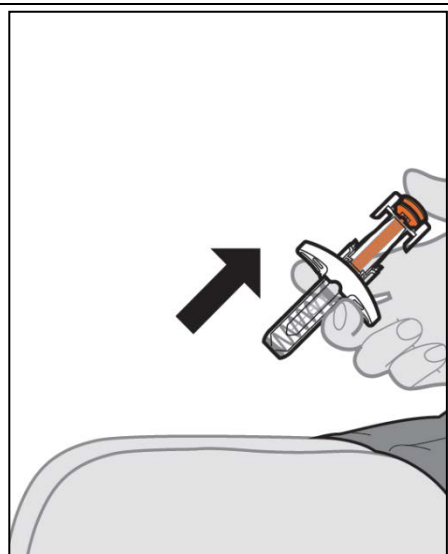
- a. Jednou rukou jemně stiskněte záhyb kůže v místě vpichu.
- Poznámka:* Stisknutí kůže je důležité, abyste zajistili, že injekci podáváte pod kůži (do tukové oblasti), ale ne hlouběji (do svalů).
- Nikdy **netahejte** za píst.
- b. Rychlým a „šipkovitým“ pohybem zaveďte jehlu zcela do kožního záhybu pod úhlem 45° - 90° (viz **obrázek K**).
- Poznámka:* Je důležité použít správný úhel, aby se léčivý přípravek dostal pod kůži (do tukové tkáně), jinak by injekce mohla být bolestivá a léčivý přípravek by nemusel účinkovat.
- Při zavádění jehly do kůže **se nedotýkejte** pístu.



obrázek L

11. Podejte injekci.

- a. Po zavedení jehly uvolněte stisknutou kůži.
 - b. Pomalu tlačte píst až dolů, dokud se nevstříkne celá dávka léčivého přípravku a stříkačka nebude prázdná (viz **obrázek L**).
- Pokud píst nelze stisknout, zlikvidujte předplněnou injekční stříkačku a použijte novou předplněnou injekční stříkačku.
 - Jakmile zahájíte injekci, **neměňte** polohu předplněné injekční stříkačky.
 - Pokud není píst zcela stisknut, chránič jehly se po vyjmutí jehly nevysune a nezakryje ji.
 - Pokud není jehla zakrytá, pokračujte v opatrné likvidaci stříkačky (viz **krok 14. Likvidace předplněné injekční stříkačky**).



obrázek M

12. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku z místa vpichu.

- a. Po vyprázdnění předplněné injekční stříkačky vyjměte jehlu z místa vpichu a uvolněte píst, dokud není celá jehla zakryta chráničem (viz **obrázek M**).
- Může dojít ke krvácení (viz **krok 13 Péče o místo vpichu**).
 - V případě kontaktu léčivého přípravku s kůží omyjte vodou místo, které se dotklo léčivého přípravku.
 - **Nepoužívejte** opakovaně tutéž předplněnou injekční stříkačku.

Po injekci

13. Péče o místo vpichu.

- a. Pokud dojde k drobnému krvácení, ošetřete místo vpichu jemným přitlačením, nikoliv třením, vatového tamponu nebo gázy a v případě potřeby zalepte náplastí.
 - **Neotírejte** místo vpichu.



obrázek N

14. Likvidace předplněné injekční stříkačky.

- a. Použitou předplněnou injekční stříkačku ihned po použití odložte do odpadní nádoby na ostré předměty (viz **obrázek N**).

Poznámka: Pokud vám injekci podává jiná osoba, musí být i ona opatrná při vyjímání předplněné injekční stříkačky a její likvidaci, aby nedošlo k náhodnému poranění jehlou a přenosu infekce.

- Předplněnou injekční stříkačku opětovně **nepoužívejte**.
- **Nenasazujte** kryt zpět na předplněnou injekční stříkačku.
- **Nevyhazujte** (nelikvidujte) použitou odpadní nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- **Neprovádějte** recyklaci vaší použité odpadní nádoby na ostré předměty.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku Avtozma a odpadní nádobu mimo dosah dětí.

Plnou nádobu zlikvidujte podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud nemáte odpadní nádobu na ostré předměty, můžete použít domácí nádobu, která je uzavíratelná a odolná proti propíchnutí. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

15. Zaznamenejte injekci.

- a. Napište datum, čas a konkrétní část těla, kam jste si injekci podal(a).

Příbalová informace: informace pro uživatele

Avtozma 162 mg injekční roztok v předplněném peru tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Spolu s příbalovou informací dostanete **kartu pacienta** s důležitými bezpečnostními informacemi, kterým musíte věnovat pozornost před začátkem i během léčby přípravkem Avtozma.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat
3. Jak se přípravek Avtozma používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Avtozma uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Avtozma a k čemu se používá

Přípravek Avtozma obsahuje léčivou látku tocilizumab - bílkovinu tvořenou určitými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), která blokuje účinek jiné bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin 6. Interleukin 6 se podílí na zánětlivých procesech v organismu a jeho blokováním se může zánět v organismu zmírnit. Přípravek Avtozma se používá k léčbě:

- **dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitním onemocněním, pokud předcházející způsoby léčby nebyly dostatečně účinné
- **dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou**, kteří nebyli dosud léčeni methotrexátem.

Přípravek Avtozma pomáhá zmírňovat příznaky RA, jako je bolest a otok kloubů, a může zlepšit Vaši schopnost vykonávat každodenní činnosti. Přípravek Avtozma prokazatelně zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost vykonávat běžné každodenní činnosti.

Přípravek Avtozma se obvykle podává v kombinaci s dalším přípravkem k léčbě RA, methotrexátem. Přípravek Avtozma se ale může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou arteritidou (GCA)**, tj. onemocněním tepen způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a krku. K

příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelistí. Následkem onemocnění může být cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek Avtozma může zmenšit bolestivost a otok cév a žil v oblasti hlavy, krku a paží. K léčbě GCA se často používají tzv. steroidy. Steroidy bývají účinné, ale při dlouhodobém užívání vysokých dávek mohou mít nežádoucí účinky. Snížení dávky steroidů může také vyvolat znovuvzplanutí GCA. Přidáním přípravku Avtozma k léčbě lze zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu GCA.

- **děti a dospívajících od 12 let s aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA).** Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů a horečku a vyrážku.

Přípravek Avtozma se používá ke zmírnění příznaků sJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

- **děti a dospívajících od 12 let s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA).**

Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek Avtozma se používá ke zmírnění příznaků pJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Avtozma používat

Nepoužívejte přípravek Avtozma:

- jestliže jste alergický(á) nebo dítě, o které pečujete, je alergické na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) (Viz zvláštní upozornění na konci bodu s nadpisem „Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát“)
- jestliže máte nebo dítě, o které pečujete, má aktivní, závažnou infekci.

Pokud se Vás cokoli z toho týká, oznamte to lékaři. Přípravek Avtozma nepoužívejte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Avtozma se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Jestliže se u Vás vyskytnou **alergické reakce**, jako je tíseň na hrudi, pískoty, závažná závrať nebo pocit na omdlení, otok rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivka nebo vyrážka během aplikace nebo po aplikaci injekce, **okamžitě to oznamte lékaři.**
- Pokud se u Vás objevily po podání přípravku Avtozma jakékoliv příznaky alergické reakce, neaplikujte další dávku bez rady s lékařem a další dávku aplikujte teprve tehdy, až Vám to lékař povolí.
- Jestliže máte jakoukoliv **infekci**, krátce nebo dlouhodobě trvající, nebo jestliže často trpíte infekcemi, okamžitě se obraťte na lékaře, pokud se nebudete cítit dobře. Přípravek Avtozma může omezit schopnost organismu bránit se infekcím a může zhoršit stávající infekci nebo zvýšit náchylnost k novým infekcím.
- Jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, oznamte to lékaři. Lékař u Vás před nasazením přípravku Avtozma zkontroluje projevy a příznaky tuberkulózy. Pokud se u Vás během léčby nebo po léčbě vyskytnou příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek na váze, netečnost, mírná horečka) nebo jakékoliv jiné infekce, okamžitě to oznamte lékaři.
- Jestliže jste měl(a) **vředy ve střevech** nebo **divertikulitidu** (zánět tlustého střeva, jehož příčinou jsou střevní výčlipky), oznamte to lékaři. Příznaky by zahrnovaly bolest břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou.

- Jestliže máte **onemocnění jater**, oznamte to lékaři. Lékař Vám může před použitím přípravku Avtozma nechat provést rozbor krve k vyšetření jaterních funkcí.
- Jestliže jste byl(a) **nedávno očkován(a)** nebo jestliže plánujete očkování, oznamte to lékaři. Všichni pacienti mají mít veškeré očkování zajištěno ještě před začátkem léčby přípravkem Avtozma. Některé druhy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Avtozma nemají používat.
- Jestliže máte **nádorové onemocnění**, oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda přesto můžete přípravek Avtozma používat.
- Jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečních a cévních) onemocnění**, jako je zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, oznamte to lékaři. Tyto faktory je zapotřebí během léčby přípravkem Avtozma sledovat.
- Jestliže máte středně těžkou až těžkou **poruchu funkce ledvin**, lékař Vás bude sledovat.
- Jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před nasazením přípravku Avtozma Vám lékař nechá provést rozbor krve k vyloučení nízkého počtu bílých krvinek, nízkého počtu krevních destiček a vysokých hodnot jaterních enzymů.

Děti a dospívající

Přípravek Avtozma předplněné pero pro podkožní podání se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let.

Přípravek Avtozma nesmí být podáván dětem se sJIA s tělesnou hmotností do 10 kg.

Jestliže mělo dítě v minulosti **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a neřízené množení konkrétních krevních buněk), oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda dítě může i přesto přípravek Avtozma používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Avtozma

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Přípravek Avtozma může ovlivnit účinky některých léků, a může být proto zapotřebí upravit jejich dávkování. Jestliže užíváte léky s obsahem některé z následujících léčivých látek, **oznamte to lékaři**:

- methylprednisolon, dexamethason k potlačení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin ke snížení hladiny cholesterolu
- blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin) k léčbě vysokého krevního tlaku
- teofylin k léčbě astmatu
- warfarin nebo fenprokumon k ředění krve
- fenytoin k léčbě záchvatů křečí
- cyklosporin k potlačení imunitní reakce při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam) k léčbě úzkosti

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat tocilizumab s jinými přípravky k biologické léčbě RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Avtozma se nemá během těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy schopné otěhotnět musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pokud Vám má být nasazen přípravek Avtozma, přestaňte kojit a poraďte se s lékařem. V kojení můžete pokračovat s odstupem nejméně 3 měsíců po poslední dávce. Není známo, zda je přípravek Avtozma vylučován do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může způsobit závrať. Jestliže máte závrať, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Avtozma obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg polysorbátu 80 v jednom předplněném peru. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte lékaře, pokud máte jakoukoli známou alergii.

3. Jak se přípravek Avtozma používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba bude předepsána a zahájena lékařem, který má zkušenosti s diagnostikou a léčbou RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Doporučená dávka

Doporučená dávka pro všechny dospělé s RA nebo GCA je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) jednou týdně.

Dospívající (od 12 let) se sJIA

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova tělesná hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněného pera), jednou za 2 týdny
- pokud je pacientova tělesná hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněného pera), jednou týdně

Předplněné pero nemá být použito k léčbě dětí ve věku do 12 let.

Dospívající s pJIA (od 12 let)

Obvyklá dávka přípravku Avtozma závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova tělesná hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněného pera), **jednou za 3 týdny**
- pokud je pacientova tělesná hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněného pera), **jednou za 2 týdny**.

Předplněné pero nemá být použito k léčbě dětí ve věku do 12 let.

Přípravek Avtozma se aplikuje podkožní (subkutánní) injekcí. Na začátku Vám může přípravek Avtozma aplikovat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař ale může rozhodnout, že si můžete přípravek Avtozma aplikovat sám (sama). V tom případě budete poučen(a), jak si máte přípravek Avtozma aplikovat. Rodiče a opatrovníci budou vyškoleni, jak podávat injekci přípravku Avtozma pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami.

V případě dotazů týkajících se aplikace injekce sobě nebo dospívajícímu, o kterého pečujete, se zeptejte lékaře. Podrobný návod k aplikaci je uveden na konci této příbalové informace.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Avtozma, než jste měl(a)

Přípravek Avtozma se aplikuje z jediného předplněného pera, předávkování je proto nepravděpodobné. V případě obav se ale obraťte na lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Jestliže dospělý s RA nebo GCA nebo dospívající se sJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité užívat přípravek Avtozma přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Jestliže přípravek Avtozma užíváte jednou týdně a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to do 7 dnů od plánovaného termínu dávky, aplikujte si vynechanou dávku v dalším plánovaném termínu.
- Jestliže přípravek Avtozma užíváte každé dva týdny a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to do 7 dnů od plánovaného termínu dávky, aplikujte si vynechanou dávku okamžitě a další dávku v dalším plánovaném termínu.

- Jestliže přípravek Avtozma užíváte jednou týdně anebo každé dva týdny a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to po více než 7 dnech, anebo jestliže si nejste jistý(á), kdy máte přípravek Avtozma aplikovat, obraťte se na lékaře nebo lékárníka.

Jestliže dospívající s pJIA vynechá nebo si zapomene podat dávku

Je velmi důležité používat přípravek Avtozma přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání dávky méně než 7 dnů, aplikujte dávku, jakmile si vzpomenete, a podejte dávku v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy aplikovat přípravek Avtozma, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Avtozma

Bez porady s lékařem přípravek Avtozma nevysazujte.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Avtozma nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i 3 měsíce nebo později po poslední dávce přípravku Avtozma.

Možné závažné nežádoucí účinky: okamžitě informujte lékaře.

Následující nežádoucí účinky jsou časté, mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažných infekcí

- horečka a zimnice
- puchýře v ústech nebo na kůži
- bolest žaludku

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- únava
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z těchto příznaků, **co nejdříve** informujte lékaře.

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout nejméně u 1 z 10 pacientů

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako je kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi
- reakce v místě vpichu

Časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- plicní infekce (pneumonie)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary v ústech (herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), občas s horečkou a zimnicí
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (z precitlivělosti)
- oční infekce (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- hromadění tekutin (otok) v nohou, přibrání na váze
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevním obraze (neutropenie, leukopenie)
- abnormální jaterní testy (zvýšené aminotransferázy)
- zvýšený bilirubin v krevním obraze
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha)
- zarudlé oteklé oblasti v ústech
- vysoká hodnota tuku v krvi (triglyceridy)
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a odlupování kůže)
- alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe [fatální])
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů

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

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících se sJIA nebo s pJIA jsou obecně podobné těm, které se vyskytují u dospělých. Některé nežádoucí účinky jsou u dětí a dospívajících pozorovány častěji: zánět nosu a hrdla, bolest hlavy, nevolnost (pocit na zvracení) a nižší počet bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Avtozma uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku předplněného pera za zkratkou EXP a krabičce za "Použitelné do:". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 3 týdnů při teplotě do 30 °C. V případě potřeby lze přípravek Avtozma během těchto 3 týdnů jednou vrátit do chladničky a uchovávat v chladu až do data použitelnosti. Přípravek Avtozma musí být zlikvidován, pokud není použit během 3 týdnů.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, není bezbarvý až žlutý nebo pokud je jakákoliv část předplněného pera poškozena.

S perem se nesmí třepat. Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během 3 minut, aby se zabránilo vysychání léku a ucpání jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu, musíte je vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se oranžový proužek po stisknutí krytu jehly nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nepropíchnutelné nádoby. Předplněné pero nepoužívejte opakovaně. Předplněné pero je uzamčeno a jehla je při pokusu o opakované použití zakryta krytem jehly. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Avtozma obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.
Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.
- Pomocnými látkami jsou L-Histidin, Monohydrát histidin-hydrochloridu, L-Threonin, L-Methionin, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Jak přípravek Avtozma vypadá a co je obsahem balení

Přípravek Avtozma je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až žlutý.

Přípravek Avtozma se dodává v předplněném peru s 0,9 ml injekčního roztoku obsahujícího tocilizumabum 162 mg.

Předplněné pero Avtozma pro použití pacientem je k dispozici v baleních obsahujících:

- 1 předplněné pero
- 2 předplněná pera
- 4 předplněná pera
- 12 (3 balení po 4) předplněných per (vícečetná balení)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Maďarsko

Výrobce

Nuvisan France SARL
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francie

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49,
55218 Ingelheim,
Německo

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Španělsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 2 643 71 81
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Denmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

España

CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA)
S.L..
Tel: +34 910 498 478

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 02 47927040

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA.
Tel: +351 21 936 8542

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Návod k použití

Než začnete přípravek Avtozma v předplněném peru používat a pokaždé, když dostanete nové balení, přečtěte si návod k použití, který je součástí balení, a řiďte se jím. Mohou se objevit nové informace. Před použitím přípravku Avtozma zajistěte, aby vám váš lékař ukázal správný způsob jeho použití.

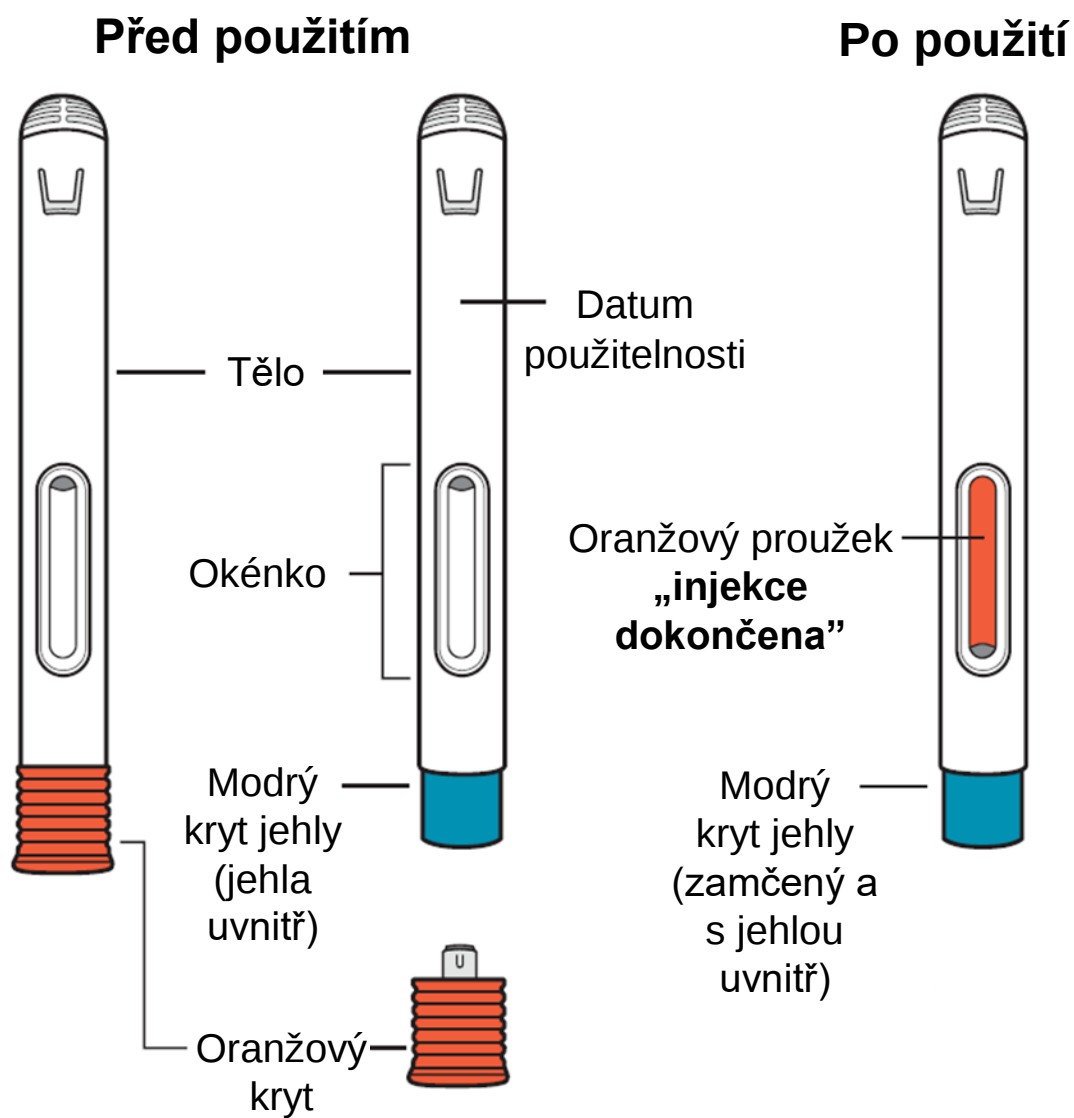
Důležité informace

- **Neodstraňujte** kryt předplněného pera, dokud nejste připraven(a) si přípravek Avtozma podat.
- **Nikdy** se nepokoušejte předplněné pero rozebírat.
- Předplněné pero **nepoužívejte opakovaně**.
- Předplněným perem **netřepajte**.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud spadlo na zem nebo bylo poškozeno.
- **Rada pro pacienty týkající se reakcí z přecitlivělosti (nebo anafylaxe):** Pokud se u vás kdykoli kdy nejste u lékaře během injekce nebo po ní objeví příznaky, jako je kožní vyrážka, svědění, zimnice, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, bolest na hrudi, sípání, potíže s dýcháním nebo polykáním nebo pocit závratě či mdloby, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.

Uchovávání přípravku Avtozma

- Nepoužité předplněné pero uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. **Chraňte** před mrazem.
- Po vyjmutí z chladničky lze přípravek Avtozma uchovávat až 3 týdny při teplotě do 30°C. V případě potřeby lze přípravek Avtozma během těchto 3 týdnů jednou vrátit do chladničky. Přípravek Avtozma musí být zlikvidován, pokud není použit během 3 týdnů.
- Uchovávejte předplněné pero mimo dosah přímého slunečního světla.
- Při uchovávání nevyndávejte předplněné pero z jeho původní krabičky.
- **Nenechávejte** předplněné pero bez dozoru.
- Uchovávejte předplněné pero mimo dosah dětí. Obsahuje malé části.

Části předplněného pera Avtozma (viz obrázek A)



obrázek A

Příprava na injekci



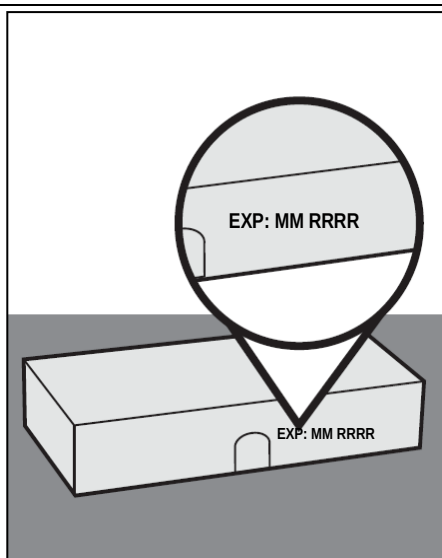
obrázek B

1. Připravte si pomůcky pro injekci.

- Připravte si čistý, rovný povrch, například stůl nebo pult, na dobře osvětleném místě.
- Vyjměte krabičku obsahující předplněné pero z chladničky.
- Ujistěte se, že máte následující pomůcky (viz **obrázek B**):
 - Krabička obsahující předplněné pero Avtozma

Není součástí krabičky:

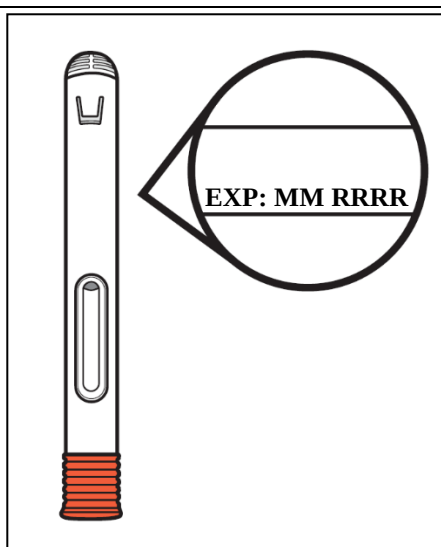
- Vata nebo gáza
- Náplast
- Odpadní nádoba na ostré předměty
- Alkoholový tampon



obrázek C

2. Prohlédněte si krabičku

- Prohlédněte si krabičku a ujistěte se, že máte správný léčivý přípravek a dávku. (Avtozma)
 - Zkontrolujte datum použitelnosti na krabičce a ujistěte se, že ještě neuplynulo.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud doba použitelnosti již uplynula.
 - Pokud otevíráte krabičku poprvé, zkontrolujte, zda je řádně uzavřena.
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud krabička vypadá, že byla otevřena nebo poškozena.

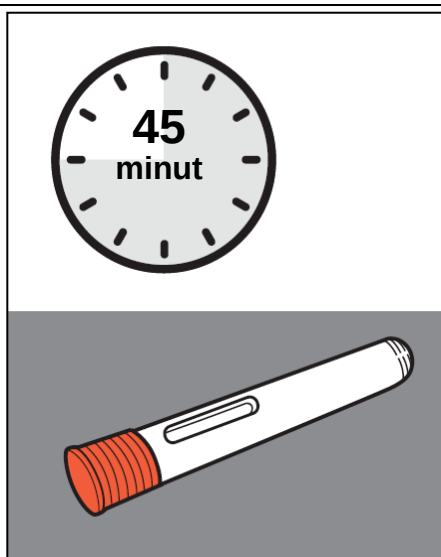


obrázek D

3. Prohlédněte si předplněné pero.

- a. Otevřete krabičku a vyjměte z krabičky jedno jednodávkové předplněné pero. Vraťte všechna zbývajících předplněná pera Avtozma v krabičce do chladničky.
- b. Zkontrolujte datum použitelnosti předplněného pera Avtozma (viz **obrázek D**).
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud doba použitelnosti již uplynula. Pokud datum použitelnosti už uplynulo, bezpečně zlikvidujte předplněné pero v odpadní nádobě na ostré předměty a vezměte si nové.
- c. Zkontrolujte předplněné pero, zda není poškozené a nevykazuje známky úniku tekutiny.
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud spadlo na zem, je poškozené nebo z něj uniká tekutina.

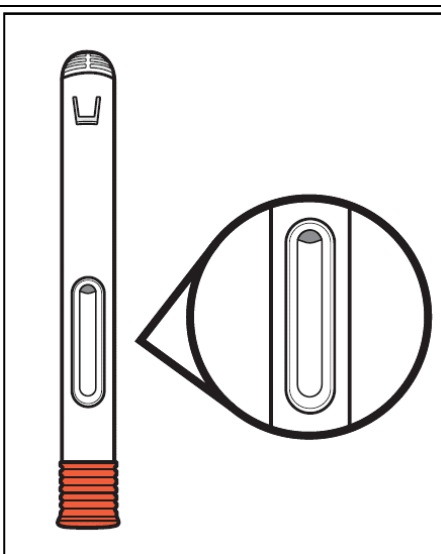
Poznámka: Malá mezera mezi oranžovým krytem a tělem vstřikovače je normální.



obrázek E

4. Počkejte 45 minut.

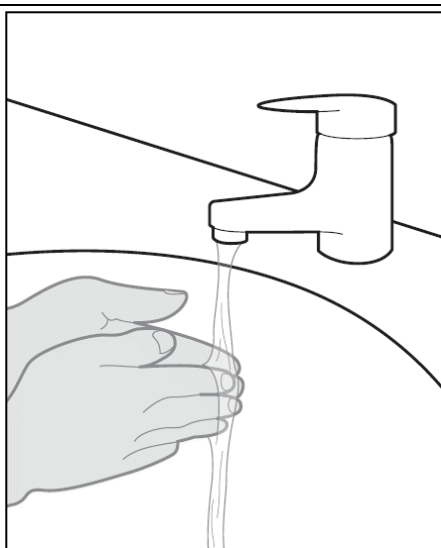
- a. Ponechte předplněné pero mimo krabičku při pokojové teplotě 18 °C až 28 °C po dobu 45 minut, aby se zahřálo (viz **obrázek E**).
 - **Nezahřívejte** předplněné pero pomocí zdrojů tepla, jako je horká voda nebo mikrovlnná trouba.
 - **Nenechávejte** předplněné pero na přímém slunečním světle.
 - Zatímco se předplněné pero otepluje na pokojovou teplotu, **neodstraňujte** kryt.
 - Pokud předplněné pero nedosáhne pokojové teploty, může to způsobit nepříjemné pocity.



obrázek F

5. Zkontrolujte léčivý přípravek.

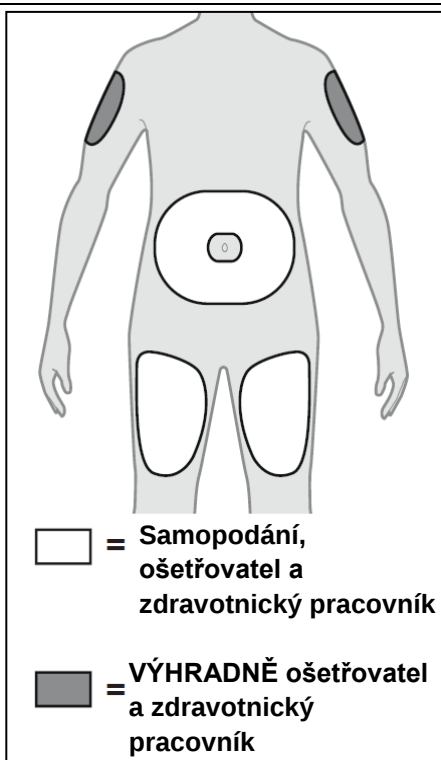
- a. Držte přípravek Avtozma s krytem směřujícím dolů.
- b. Prohlédněte si léčivý přípravek a ujistěte se, že je roztok čirý až lehce opalizující a bezbarvý až žlutý a neobsahuje žádné částice ani šupinky (viz **obrázek F**).
 - **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud je roztok odlišně zabarvený, zakalený nebo obsahuje částice či šupinky. Předplněné pero bezpečně zlikvidujte v odpadní nádobě na ostré předměty a použijte nové.
 - Vzduchové bubliny jsou normální.



obrázek G

6. Umyjte si ruce.

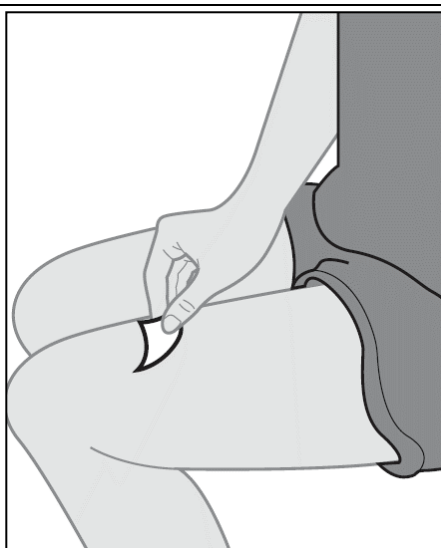
- a. Umyjte si ruce vodou a mýdlem a důkladně je osušte (viz obrázek G).



obrázek H

7. Vyberte vhodné injekční místo (viz obrázek H).

- a. Injekci můžete podat do:
- přední části stehen,
 - břicha, s výjimkou 5 cm kolem pupku,
 - vnější oblasti horních končetin (pouze pokud jste ošetřovatel nebo zdravotnický pracovník).
- Do horních končetin si injekci **nepodávejte** sami.
 - Pro každou novou injekci zvolte jiné injekční místo vzdálené nejméně 2,5 cm od místa použitého pro poslední injekci.
 - **Nepodávejte** injekci do mateřských znamének, jizev, modřin nebo do míst, kde je kůže citlivá, zarudlá nebo tvrdá.

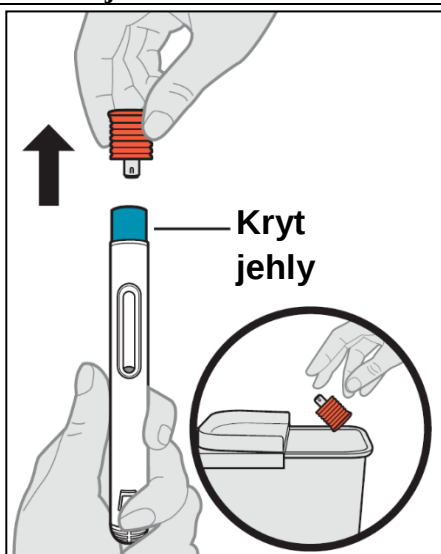


obrázek I

8. Vyčistěte místo vpichu.

- a. Místo vpichu otřete alkoholovým tamponem a nechte jej na vzduchu zaschnout (viz **obrázek I**). Tímto snížíte pravděpodobnost vzniku infekce.
 - Před podáním injekce se místa vpichu **nedotýkejte**.
 - Čistou plochu **neovívejte** ani na ni **nefoukejte**.

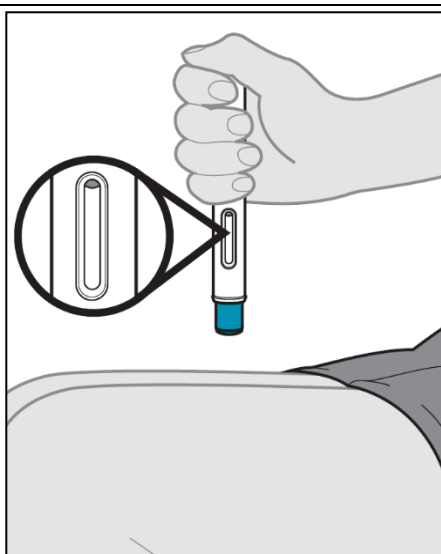
Podání injekce



obrázek J

9. Odstraňte kryt.

- a. Držte tělo předplněného pera jednou rukou s krytem nahoru. Druhou rukou opatrně sundejte kryt (viz **obrázek J**). *Poznámka:* Jestliže nemůžete kryt odstranit, měli byste požádat o pomoc ošetřovatele nebo se obrátit na svého lékaře.
- b. Kryt ihned vyhod'te do odpadní nádoby na ostré předměty (viz **krok 14** a **obrázek O**).
 - Předplněnému peru opětovně kryt **nenasazujte**.
 - **Nesahejte** na špičku jehly předplněného pera, abyste zabránili náhodnému poranění jehlou.
 - Po odstranění krytu je předplněné pero připraveno k použití. Jestliže předplněné pero nepoužijete do 3 minut od sejmutí krytu, vyhod'te předplněné pero do odpadní nádoby na ostré předměty a použijte nové předplněné pero.



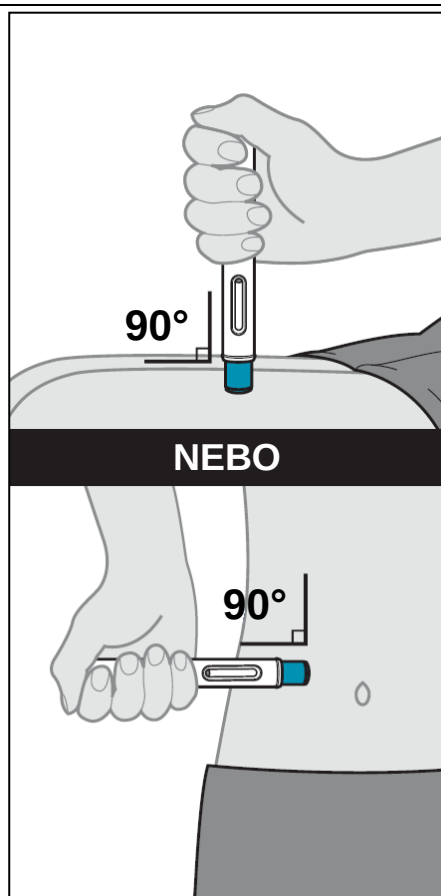
obrázek K

10. Umístěte předplněné pero do místa vpichu.

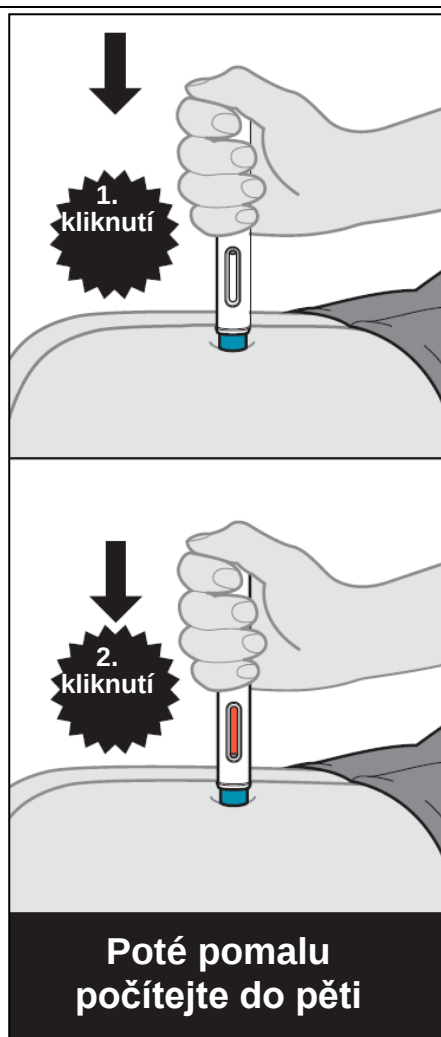
- a. Držte předplněné pero pohodlně v jedné ruce tak, abyste viděli na okénko (viz **obrázek K**).
- b. Bez stisknutí nebo natahování kůže přiložte předplněné pero ke kůži pod úhlem 90° (viz **obrázek L**).

Poznámka: Je důležité použít správný úhel, aby se léčivý přípravek dostal pod kůži (do tukové tkáně), jinak by injekce mohla být bolestivá a lék by nemusel účinkovat.

- Neaplikujte do svalu nebo do cévy.



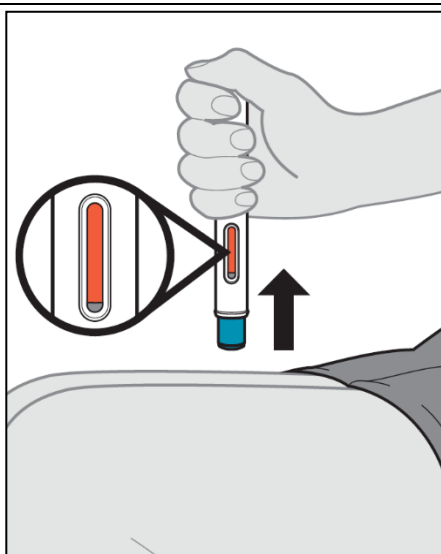
obrázek L



obrázek M

11. Podejte injekci.

- Pevně zatlačte předplněné pero do kůže a zahajte injekci.
- Po zahájení vstřikování uslyšíte 1. „kliknutí“ a oranžový proužek začne plnit okénko (viz **obrázek M**).
- Držte předplněné pero pevně na kůži a poslouchajte, zda se ozve 2. „kliknutí“.
- Po tom, co uslyšíte 2. „kliknutí“, pokračujte v přidržování předplněného pera pevně na kůži a **počítejte pomalu do 5**, abyste se ujistili, že jste vstříkli celou dávku (viz **obrázek M**).
- Sledujte oranžový proužek, až se přestane pohybovat a dosáhne konce okénka, abyste se ujistili, že byla vstříknuta celá dávka léčivého přípravku.
Poznámka: Pokud se oranžový proužek nepohybuje, předplněné pero zlikvidujte a použijte nové.



obrázek N

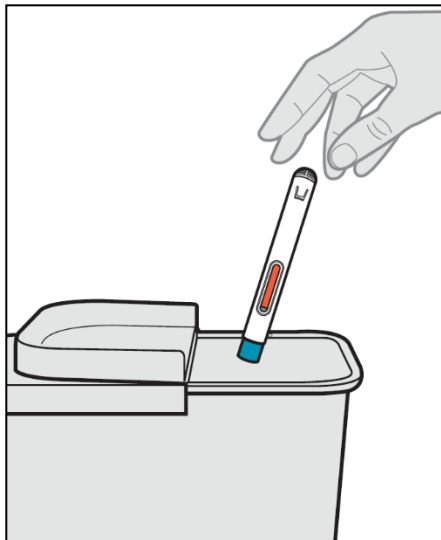
12. Vyjměte předplněné pero z místa vpichu.

- Jakmile se oranžový proužek přestane pohybovat, zvedněte předplněné pero z místa vpichu pod úhlem 90°, abyste odstranili jehlu z kůže.
 - Kryt jehly se automaticky zasune do polohy zakrývající jehlu (viz **obrázek N**).*Poznámka:* Pokud se okénko nezbarvilo zcela do oranžova nebo pokud se léčivý přípravek stále vstříkuje, znamená to, že jste nedostali plnou dávku. Opatrně odložte předplněné pero do odpadní nádoby na ostré předměty a okamžitě zavolejte svého lékaře.
 - Nedotýkejte se** krytu jehly předplněného pera.
 - Nepokoušejte se** předplněné pero použít opakovaně.
 - Neprovádějte** opětovně podání injekce jiným předplněným perem.

Po injekci

13. Péče o místo vpichu.

- a. Pokud dojde k drobnému krvácení, ošetřete místo vpichu jemným přitlačením, nikoliv třením, vatového tamponu nebo gázy a v případě potřeby zalepte náplastí.
- **Neotírejte** místo vpichu.



obrázek O

14. Likvidace přípravku Avtozma.

- a. Použité předplněné pero ihned po použití odložte do odpadní nádoby na ostré předměty (viz **obrázek O**).

Poznámka: Pokud vám injekci podává jiná osoba, musí být i ona opatrná při vyjímání předplněného pera a jeho likvidaci, aby nedošlo k náhodnému poranění jehlou a přenosu infekce.

- Předplněné pero opětovně **nepoužívejte**.
- **Nenasazujte** kryt zpět na předplněné pero.
- **Nevyhazujte** použitou odpadní nádobu na ostré předměty do domácího odpadu.
- **Neprovádějte** recyklaci vaší použité odpadní nádoby na ostré předměty.
- Uchovávejte předplněné pero Avtozma a odpadní nádobu mimo dosah dětí.
- Plnou nádobu zlikvidujte podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít domácí nádobu, která je uzavíratelná a odolná proti propíchnutí. Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál má být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

15. Zaznamenejte injekci.

- a. Napište datum, čas a konkrétní část těla, kam jste si injekci podal(a).