

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

Tuyory 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).

* humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 produkovaná ovariálními buňkami křečička čínského pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 80mg injekční lahvička obsahuje 0,10 mmol (1,76 mg) sodíku a 2 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 80.

Jedna 200mg injekční lahvička obsahuje 0,20 mmol (4,39 mg) sodíku a 5 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 80.

Jedna 400mg injekční lahvička obsahuje 0,39 mmol (8,79 mg) sodíku a 10 mg (0,5 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok s pH 6,2 - 6,8 a osmolalitou 160 - 220 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

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

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

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

Onemocnění koronavirem 2019 (covid-19)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě onemocnění covid-19 u dospělých pacientů, kteří užívají systémové kortikosteroidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci.

Systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě aktivní sJIA u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) a systémovými kortikosteroidy. Přípravek Tuyory lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Juvenilní idiopatická polyartritida (pJIA)

Přípravek Tuyory v kombinaci s MTX je indikován k léčbě 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 Tuyory lze podávat jako monoterapii při intoleranci MTX nebo pokud není pokračování v léčbě MTX vhodné.

Syndrom uvolnění cytokinů (CRS)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě těžkého nebo život ohrožujícího CRS vyvolaného 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, onemocnění covid-19, sJIA, pJIA nebo CRS.

Všichni pacienti léčení přípravkem Tuyory musí obdržet kartu pacienta.

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 × horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte dávku tocilizumabu na 4 mg/kg nebo přerušete léčbu, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). Léčbu znovu začněte dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné.
> 3 až 5 × ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3× ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 × ULN. Při přetrvávajících vzestupech na > 3 × ULN ukončete léčbu.
> 5 × ULN	Ukončete léčbu.

- 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 stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, léčbu znovu začněte dávkou 4 mg/kg a zvyšte na 8 mg/kg, pokud je to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu.

- Nízký počet trombocytů

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

Pacienti s onemocněním covid-19

Dávkování doporučené k léčbě onemocnění covid-19 je jednorázová dávka 8 mg/kg tělesné hmotnosti 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 tocilizumabu v dávce 8 mg/kg. Interval mezi oběma infuzemi musí 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 tocilizumabu 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	$> 10 \times \text{ULN}$	Podání tocilizumabu se nedoporučuje
Absolutní počet neutrofilů	$< 1 \times 10^9/l$	
Počet trombocytů	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Syndrom 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 tělesnou hmotností menší než 30 kg. Tocilizumab 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 tocilizumabu. Interval mezi následnými dávkami musí 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, předchozí lymfodepleční chemoterapie nebo samotného CRS.

Zvláštní skupiny pacientů

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 tocilizumabu studováno (viz bod 5.2).

U těchto pacientů musí být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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 tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

U pacientů se sJIA se doporučuje přerušit dávkování tocilizumabu z důvodu laboratorních odchylek uvedených v tabulkách níže. Pokud je to vhodné, je třeba dávky současně podávaného MTX a/nebo dalších léčivých přípravků upravit nebo dávkování ukončit a dávkování tocilizumabu přerušit, dokud nedojde ke zhodnocení klinického stavu. Vzhledem k tomu, že existuje mnoho dalších přidružených onemocnění, která 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 3 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušete podávání tocilizumabu, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST.
> 3 až 5 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3 × ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 × ULN.
> 5 × ULN	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, léčbu znovu začnete.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu. Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu l$, léčbu znovu začnete.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí 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 tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze vydat žádné doporučení ohledně dávkování.

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 léčivých 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 3 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušete podávání tocilizumabu, dokud nedojde k normalizaci hodnot ALT/AST.
> 3 až 5 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebude hodnota < 3 × ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 × ULN.
> 5 × ULN	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky × 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud se ANC zvýší na > 1 × 10 ⁹ /l, léčbu znovu zahajte.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky × 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud bude počet trombocytů > 100 × 10 ³ /μl, léčbu znovu začněte.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí 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.

CRS

Tocilizumab lze u pediatrických pacientů (ve věku od 2 let) použít ve stejné dávce jako u dospělých při CRS. Viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání, podkapitola Syndrom uvolnění cytokinů (CRS) (dospělí a

pediatrickí pacienti).

Způsob podání

Po naředění má být tento léčivý přípravek podáván formou 1 hodinu trvající intravenózní infuze. Při výskytu známek a příznaků infuzní reakce je třeba infuzi zpomalit nebo zastavit a okamžitě musí být podán vhodný léčivý přípravek/poskytnuta podpurná péče (viz bod 4.4).

Je třeba dbát na to, aby nedošlo k expozici DEHP z PVC infuzních vaků. Aby se snížila potenciální rizika, používejte nejlépe vaky bez DEHP, a to z polypropylenu (PP) nebo polyethylenu (PE).

Pacienti s RA, sJIA, pJIA, CRS a onemocněním covid-19 s tělesnou hmotností ≥ 30 kg

Tento léčivý přípravek je třeba naředit na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogním injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) za dodržení aseptických podmínek. Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

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

Tento léčivý přípravek je třeba naředit na konečný objem 50 ml pomocí sterilního, nepyrogního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) za dodržení aseptických podmínek.

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

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Aktivní, závažné infekce s výjimkou onemocnění covid-19 (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pacienti s RA, pJIA a sJIA

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8). Léčba nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání tocilizumabu musí být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití tohoto léčivého přípravku 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), neutrofilů a na známky a příznaky infekce. Pacienti (včetně mladších dětí se sJIA nebo pJIA, které možná nejsou zcela schopny popsat příznaky svého onemocnění) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA 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 (TBC)

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být pacienti s RA, pJIA a sJIA před zahájením léčby tocilizumabem vyšetřeni pro možnost latentní TBC infekce. Pacienti s latentní TBC musí být před zahájením léčby léčení standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu a interferon gama TBC krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se známky/příznaky (např.

přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu nebo po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

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). Tento léčivý přípravek 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 stereotypů ve vyprazdňování střeva s horečkou, musí být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Hypersenzitivní reakce

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

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

Léčba tocilizumabem, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních aminotransferáz, proto je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo poruchou funkce jater nutná opatrnost (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 léčivý přípravek (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. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Je nutná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$. 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 tocilizumabu, 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, musí být léčba 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. Je nutná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu l$). U pacientů s RA, pJIA a sJIA, 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 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 trombocytů, viz bod 4.2.

U pacientů se pJIA a sJIA 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 denzitou (LDL), lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL) a triacylglycerolů (viz bod 4.8). U většiny pacientů nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu, a zvýšení celkového cholesterolu reagovalo na léčbu hypolipidemiky.

U pacientů s RA, pJIA a sJIA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby. 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. Klinická data nejsou dostatečná ke zhodnocení potenciální incidence malignit po expozici tocilizumabu. Dlouhodobá bezpečnostní zhodnocení zatím probíhají.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena klinická 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 pacienti se pJIA a sJIA, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidemie) musí být léčeny v rámci standardní péče.

Kombinace s antagonisty TNF

Nejsou žádné zkušenosti s použitím tocilizumabu s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů s RA, pJIA nebo sJIA. Tento léčivý přípravek není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

Pacienti s onemocněním covid-19

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

Infekce

Tento léčivý přípravek nemá být podáván pacientům s onemocněním covid-19, kteří mají jakoukoliv další závažnou aktivní infekci. Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití tocilizumabu 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 tocilizumabem 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.

Pediatriká 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.

Sodík

Po naředění s 0,9% roztokem chloridu sodného obsahuje připravený infuzní roztok 230,6 mg sodíku v maximální dávce 800 mg, což odpovídá 11,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To je třeba vzít v úvahu u pacientů s kontrolovanou sodíkovou dietou.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg polysorbátu 80 v jedné 80mg injekční lahvičce, 5 mg polysorbátu 80 v jedné 200mg injekční lahvičce a 10 mg polysorbátu 80 v jedné 400mg injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Je třeba vzít v úvahu známé alergie pacientů.

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, NSAID nebo kortikosteroidů na clearance tocilizumabu.

Expresí jaterních enzymů CYP450 je potlačena cytokiny, jako je například IL-6, který stimuluje chronický zánět. Expresí CYP450 se ale může zvrátit, 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 redukcii 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 musí být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason, (s možným syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů), atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, theofylin, 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 známé.

Přípravek Tuyory 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 přerušit kojení, nebo zda přerušit/ukončit léčbu přípravkem Tuyory se musí vzít v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

RA, sJIA, pJIA a CRS

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

Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou závažné infekce, komplikace divertikulitidy a hypersenzitivní reakce.

Onemocnění covid-19

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou zvýšené jaterní aminotransferázy, zácpa a infekce močových cest.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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 tabulce 2 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí je založena na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Pacienti s RA

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

,SOC (třídy orgánových systémů) dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Flegmóna, pneumonie, – orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida		
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie			
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}	
Endokrinní poruchy			Hypothyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolémie*		Hypertriglyceridémie		
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať			
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	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 tocilizumabu v klinických hodnoceních.

Pacienti s onemocněním covid-19

Hodnocení bezpečnosti tocilizumabu při léčbě onemocnění covid-19 bylo založeno na 3 randomizovaných, dvojitě 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 SOC dle 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

SOC dle MedDRA	Preferované termíny a frekvence „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

Pacienti se sJIA a pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA a pJIA léčených tocilizumabem jsou uvedeny v tabulce 3 a jsou řazené podle SOC dle MedDRA. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující konvenci: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Tabulka 3. Přehled nežádoucích účinků objevujících se v klinické studii u pacientů se sJIA nebo pJIA dostávajících tocilizumab v monoterapii nebo v kombinaci s MTX

Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Preferovaný termín (PT)	Frekvence		
		Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace				
	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 s sJIA zahrnovaly vyrážku, kopřivku, průjem, diskomfort v epigastriu, artralgie a bolest hlavy, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pacienti s RA

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl výskyt 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 používání tocilizumabu 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

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

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový výskyt 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 způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonií, flegmónu, 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 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 infuze 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 ve skupině s placebem spolu s 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.

Výskyt anafylaktických reakcí (objevujících se u 8/4 009 pacientů, 0,2 %) byl několikanásobně vyšší u dávky 4 mg/kg v porovnání s dávkou 8 mg/kg. Klinicky významná hypersenzitivní reakce spojená s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušeni léčby byla zaznamenána u 56 ze 4 009 pacientů (1,4 %) léčených 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).

Neutrofilly

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 DMARD v porovnání s poklesem u $< 0,1$ % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC $< 1 \times 10^9/l$, 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 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 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 DMARD v porovnání s méně než 1 % pacientů dostávajících placebo spolu 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 byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST $> 3 \times ULN$ 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 DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků (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 DMARD, přičemž u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojité zaslepené kontrolované 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 kontrolované 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 celkový cholesterol, triacylglyceroly, 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 reagovaly na léčbu hypolipidemiky.

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

Kožní reakce

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

Pacienti s onemocněním covid-19

Infekce

V souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti ve studiích ML42528, WA42380 a WA42511 byly výskyty infekce/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 randomizovaných, dvojité 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).

Pediatrická populace

Obecně nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8.

Popis vybraných nežádoucích účinků u pacientů 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. 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 závrať 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.

Neutrofilly

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

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 $\geq 3 \times$ ULN objevily u 3,7 % resp. < 1 % pacientů.

Lipidové parametry

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

Popis vybraných nežádoucích účinků u pacientů 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 z placeba 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. 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 během 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 objevily nežádoucí účinky během 24 hodin od ukončení infuze 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, diskomfort v epigastriu, artralgie a bolest hlavy. Jeden z těchto nežádoucích účinků (kopřivka) byl považován za závažný.

Klinicky významné hypersenzitivní reakce 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.

Neutrofilů

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

V 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 u 1 % pacientů 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 $\geq 3 \times ULN$ u 5 % pacientů a k elevaci AST $\geq 3 \times ULN$ u 3 % pacientů. Ve skupině léčené placebem pak u 0 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi studie se elevace ALT $\geq 3 \times ULN$ objevily u 12 % pacientů a AST $\geq 3 \times ULN$ 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 ≥ 130 mg/dl u 13,4 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 33,3 % pacientů.

V otevřené rozšířené fázi (studie WA18221) došlo kdykoliv během studijní léčby k elevaci LDL cholesterolu na ≥ 130 mg/dl u 13,2 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 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 s tělesnou hmotností 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 dávky).

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vyvinout protilátky proti tocilizumabu. Lze pozorovat korelaci mezi vznikem 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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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 v rámci normálního rozmezí. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U léčených pacientů byl pozorován pokles hladin CRP k normálním hodnotám již ve 2. týdnu a pokles přetrvával po celou dobu léčby.

U zdravých subjektů, kterým byl podáván tocilizumab v dávkách od 2 do 28 mg/kg, klesal absolutní počet neutrofilů k nejnižším hodnotám za 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 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 jednou za čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl tocilizumab podáván intravenózně jednou za čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebu a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně jednou za čtyři týdny v kombinaci s dalšími DMARD proti placebu a dalšími DMARD. Primárním cílovým parametrem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 měsíců před randomizací léčení 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 jednou za čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl

podáván jednou týdně 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. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 mg/kg 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 ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byly koprimaryními cílovými parametry prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

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

Studie IV hodnotila 1 220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní 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. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší výskyt odpovědi ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 4). Ve studii I byla superiorita 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, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas do 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 onemocnění (*Disease Activity Score*) (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolní 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 skóre 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 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 oproti skupině s tocilizumabem 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. Odpovědi ACR v klinických studiích kontrolovaných placebem/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 %						

ACR - Kritéria dle American College of Rheumatology (ACR)

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 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 komponent, skóre eroze a skóre zúžení kloubní štěrbin. Inhibice strukturálního poškození kloubu měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 5).

V otevřené prodloužené fázi studie II byla inhibice progresy 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*
Skóre JSN	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Methotrexát

TCZ - Tocilizumab

JSN - Zúžení kloubní štěrbin

* -p ≤ 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 Sharpově skóre rovnou 0 nebo nižší,

v porovnání s 67 % pacientů ve skupině s placebem a MTX (n = 290) (p ≤ 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 (*Short Form-36*) a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire*). 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 průměrná změna skóre 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 skóre 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 DMARD (p < 0,0001) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly do týdne 2 a zůstávaly v rozmezí normálních hodnot až do týdne 24.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojitě 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 infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) jednou za 4 týdny a subkutánní injekci placeba jednou za 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali subkutánní injekci adalimumabu (40 mg) jednou za dva týdny a intravenózní infuzi placeba jednou za 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 respondérů 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
Odpověď ACR 20; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpověď ACR 50; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpověď ACR 70; 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-respondér byl použit pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

i.v. - intravenózní

s.c. - subkutánní

TCZ - tocilizumab

ADA - adalimumab

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Podíl pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl vyvážený 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 1 162 dospělých pacientů dříve neléčených MTX se středně těžkou až těžkou aktivní časnou RA (průměrná doba trvání nemoci ≤ 6 měsíců). Přibližně 20 % pacientů bylo dříve léčeno primárně DMARD jinými než MTX. Tato studie hodnotila účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg jednou za 4 týdny v kombinované léčbě s MTX, intravenózně podávaného tocilizumabu v dávce 8 mg/kg v monoterapii a monoterapii MTX ke snížení známek a příznaků a rychlosti 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 ve skupině léčené 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 (WAI9926) 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				
DAS 28 remise				
52. týden n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19.5)
ACR				
24. týden ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65.2)
ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
52. týden ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57.1)
ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR 70, 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 štěrby

TCZ - tocilizumab

MTX - methotrexát

ACR - kritéria dle American College of Rheumatology (ACR)

Všechna porovnání účinnosti versus placebo + MTX. *** p ≤ 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 nebyl kontrolován pro multiplicitu).

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 \geq 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 vyváženy. 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 do 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 až 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 % až -1,3 %) odpovídal primární analýze. Poměr rizik v předem specifikované podskupině pacientů užívajících systémové kortikosteroidy při zahájení léčby byl 0,79 (95% CI = 0,70 až 0,89) a v předem specifikované podskupině pacientů neuvádějících při zahájení léčby systémové kortikosteroidy byl 1,16 (95% CI = 0,91 až 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 až 1,33]).

Mezi pacienty nevyžadujícími invazivní mechanickou ventilaci při zahájení léčby byl podíl pacientů, kteří vyžadovali mechanickou ventilaci nebo zemřeli do dne 28, 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 až 0,92]; p < 0,0001).

Pediatriká populace se sJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu v léčbě aktivní sJIA byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojitě 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 (MAS) 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 jednou za dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností \geq 30 kg dostávali dávku 8 mg/kg a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg dávku 12 mg/kg) a 37 pacientů bylo zařazeno do skupiny, která dostávala jednou za dva týdny infuze s placebem. Pacientům, kteří

dosáhli odpovědi JIA ACR 70, 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 ACR 30) 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, kteří dosáhli 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 %

¹ $p < 0,0001$, tocilizumab vs. placebo

Systémové účinky

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

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

Postupné snižování dávky kortikosteroidů

Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR 70, bylo umožněno snížení dávky kortikosteroidů. Sedmnáct (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 ACR 30 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 se 2 z 29 (7 %) pacientů léčených placebem s výchozí hodnotou hemoglobinu $<$ LLN ($p < 0,0001$).

Pediatrická populace 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, což bylo 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované období vysazení léčby ($n = 163$), následované částí III, což bylo 64týdenní otevřené období. V části I dostávali vhodní pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně jednou za 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 intravenózně jednou za 4 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti, kteří dokončili část I této studie a dosáhli alespoň 30% zlepšení podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR 30) v 16. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami, byli způsobilí 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 do okamžiku, kdy splnil kritéria pro vzplanutí onemocnění JIA ACR30 (v porovnání s 16. týdnem) a splnil podmínky pro přechod na léčbu tocilizumabem (ve stejné dávce jako v části I).

Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR 30 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 přešli na tocilizumab) nebo kteří odstoupili ze studie, klasifikováni jako non-respondéři. Další analýzy odpovědí JIA ACR, vzhledem k pozorovaným údajům ve 40. týdnu, bez ohledu na stav vzplanutí onemocnění, ukázaly, že do 40. týdne u 95,1 % pacientů, kterým léčba tocilizumabem byla podávána nepřetržitě, bylo dosaženo JIA ACR 30 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 o 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 ACR 30 a podíl pacientů s odpovědí JIA ACR 30/50/70/90 ve 40. týdnu při přechodu biologické léčbě (ITT populace – část II studie)

Biologická léčba	Placebo		Všichni s tocilizumabem	
	Ano	Ne (n = 58)	Ano	Ne (n = 55)
Vzplanutí JIA ACR 30	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Odpověď JIA ACR 30	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR 50	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Odpověď JIA ACR 70	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)

Odpověď JIA ACR 90	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)
--------------------	---------	-----------	----------	-----------

TCZ - tocilizumab

Pacienti randomizovaní k léčbě tocilizumabem měli nižší vzplanutí onemocnění ACR 30 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 axikabtagen 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 respondéry, pokud CRS odezněl během 14 dnů od první dávky tocilizumabu, pokud nebyly potřebné více než 2 dávky a k léčbě nebyly použity jiné léčivé přípravky 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 axikabtagenem ciloleucelem dosáhlo odpovědi 53 % pacientů.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s tocilizumabem u všech podskupin pediatrické populace se syndromem uvolnění cytokinů spojeného s léčbou CAR T lymfocyty.

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 léčby onemocnění covid-19.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena pomocí populační farmakokinetické analýzy na základě databáze zahrnující 3 552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze tocilizumabu v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg jednou za 4 týdny po dobu 24 týdnů, nebo podáním dávky 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 tocilizumabu 8 mg/kg podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, 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. Kumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustáleného stavu bylo dosaženo po prvním podání pro C_{\max} , 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 SD) AUC tocilizumabu v ustáleném stavu $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, 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 $> 800 \text{ mg}$ 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 pomocí populační farmakokinetické analýzy na základě 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}) = $18\,312 (5\,184) \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, koncentrace ve dni 28 ($C_{\text{den}28}$) = $0,934 (1,93) \mu\text{g/ml}$ a maximální koncentrace (C_{\max}) = $154 (34,9)$

$\mu\text{g/ml}$. Dále byly stanoveny odhadem AUC_{0-28} , $C_{\text{den}28}$ a C_{max} po dvou dávkách tocilizumabu 8 mg/kg podaných s odstupem 8 hodin (predikovaný průměr \pm SD): 42 240 (11 520) $\text{h}\times\mu\text{g/ml}$, 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 dochází u tocilizumabu ke dvojí eliminaci z cirkulace, v jedné 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 další orgánovou podporu). Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli při nízkých koncentracích tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance 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 jednou za 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu z 18 dní na 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 v čase nemění. Při dávkách 4 mg/kg 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 předpokládaná hodnota AUC $3,2 \times$ a hodnota C_{min} $30 \times$ vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Žádné formální studie účinků poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů v populačních farmakokinetických analýzách měla normální renální funkce nebo lehkou poruchu funkce ledvin. Lehká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu založená na Cockcroft-Gault < 80 ml/min a ≥ 50 ml/min) neovlivňovala farmakokinetiku tocilizumabu.

Porucha funkce jater

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

Věk, pohlaví a rasa

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů s RA a onemocněním covid-19 prokázaly, že věk, pohlaví ani rasa 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 na základě databáze, která zahrnovala 140 pacientů se sJIA léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně jednou za dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 12 mg/kg podanou intravenózně jednou za dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou týdně (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo jednou za dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Tabulka 11. Predikované průměrné hodnoty \pm SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním

podání pacientům se sJIA

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg jednou za 2 týdny ≥ 30 kg	12 mg/kg jednou za 2 týdny < 30 kg
C _{max} (µg/ml)	256 ± 60,8	274 ± 63,8
C _{údolní} (µg/ml)	69,7 ± 29,1	68,4 ± 30,0
C _{průměr} (µg/ml)	119 ± 36,0	123 ± 36,0
Kumulační C _{max}	1,42	1,37
Kumulační C _{údolní}	3,20	3,41
Kumulační C _{průměr} 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) jednou za 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 jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 10 mg/kg podanou intravenózně jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), nebo 162 mg podanou subkutánně jednou za 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

Tabulka 12. Predikované průměrné hodnoty ± SD pro PK parametry v ustáleném stavu po intravenózním podání pacientům s pJIA

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg jednou za 4 týdny ≥ 30 kg	10 mg/kg jednou za 4 týdny < 30 kg
C _{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C _{údolní} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C _{průměr} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Koeficient kumulace pro C _{max}	1,04	1,01
Koeficient kumulace pro C _{údolní}	2,22	1,43
Koeficient kumulace pro C _{průměr} 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 16 dní 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.

5.2 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity 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. Kromě toho nebyly proliferativní léze pozorovány ani v 6měsíční studii chronické toxicity u makaků jávských, ani u myši s deficitem IL-6.

Dostupná preklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání tocilizumabu. Účinky na endokrinně aktivní orgány a na reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u makaků jávských pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u myši s deficitem IL-6 porušeny. Podávání tocilizumabu makakům jávským v časně gestaci nemělo ani přímý, ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryofetální vývoj. Při vysoké systémové expozici (> 100násobek expozice u člověka) ve skupině s dávkami 50 mg/kg bylo pozorováno mírné zvýšení potratů/embryofetálních 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 být vyloučen.

Léčba myšimi analogy nevyvolala toxicitu u juvenilních myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
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

2 roky: 80 mg/4 ml
30 měsíců: 200 mg/10 ml
30 měsíců: 400 mg/20 ml

Naředěný přípravek

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita připraveného infuzního roztoku po naředění 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného (9 mg/ml). Přípravek může být uchováván po dobu 50 hodin při 30 °C a až po dobu 4 týdnů v chladničce při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí 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 doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 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

Tuyory se dodává v injekční lahvičce (sklo třídy 1) se zátkou (butylová pryž) obsahující 4 ml, 10 ml nebo 20 ml koncentrátu. Balení obsahuje 1 nebo 4 injekční 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 musí být před podáváním vizuálně prohlédnuty na přítomnost pevných částic nebo na změnu barvy. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

Pro podávání infuze se smí používat pouze infuzní vaky z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP) nebo polyethylenu (PE).

Dospělí pacienti s RA, CRS (≥ 30 kg) a onemocněním covid-19

Za aseptických podmínek odeberte ze 100ml infuzního vaku objem sterilního, nepyrogenního injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), který se rovná objemu koncentrátu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu (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 převracejte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Pediatrická 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%), který se rovná objemu koncentrátu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu (**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 převracejte 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%), který se rovná objemu koncentrátu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu (**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 převracejte 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%), který se rovná objemu koncentrátu potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentrátu (**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 převracejte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Přípravek Tuyory je určen pouze k jednorázovému použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2022/001
EU/1/26/2022/002
EU/1/26/2022/003
EU/1/26/2022/004
EU/1/26/2022/005
EU/1/26/2022/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

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

Tuyory 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Tocilizumab je rekombinantní humanizovaná, anti-humánní monoklonální protilátka imunoglobulinu podtřídy G1 (IgG1).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční stříkačka 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce.

Bezbarvý až slabě nažloutlý roztok s pH 5,8 - 6,2 a osmolalitou 240 - 360 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

- k léčbě těžké, aktivní a progresivní 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 DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) neodpovídali dostatečně, nebo ji netolerovali.

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

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

Systémová juvenilní idiopatická artritida (sJIA)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě aktivní sJIA u pacientů od 1 roku, kteří na předchozí léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) a systémovými kortikosteroidy neodpovídali dostatečně. Přípravek Tuyory 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 Tuyory je v kombinaci s MTX indikován k léčbě pJIA (s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů od 2 let, kteří nedostatečně odpověděli na

předchozí léčbu MTX. Přípravek Tuyory může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případě, že pokračující léčba MTX je nevhodná.

Obrovskobuněčná arteriitida (GCA)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě GCA u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Subkutánní 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 může injekčně podávat tento léčivý přípravek 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 intravenózní léčby tocilizumabem na subkutánní podání, si musejí podat první subkutánní dávku v době další plánované intravenózní dávky pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka.

Všichni pacienti léčení přípravkem Tuyory musí obdržet kartu pacienta.

Je třeba posoudit vhodnost pacienta nebo jeho rodiče/opatrovníka pro domácí aplikaci subkutánních injekcí a je třeba poučit tyto pacienty nebo jejich 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

Pacienti s RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jedenkrát týdně.

Jsou dostupné omezené informace týkající se přechodu pacientů z intravenózní lékové formy tocilizumabu na subkutánní lékovou formu s pevně stanovenou dávkou tocilizumabu. 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.

Pacienti s GCA

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

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

Pacienti s RA a GCA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4)

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
---------------------	----------

> 1 až 3 × horní hranice normálních hodnot (ULN)	<p>Upravte dávku souběžně podávaného DMARD (RA) nebo imunomodulačních přípravků (GCA), pokud je to vhodné.</p> <p>Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte frekvenci dávkování tocilizumabu na podání injekce jednou za 2 týdny nebo přerušete léčbu, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST).</p> <p>Léčbu znovu začněte podáním injekcí jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, pokud je to klinicky vhodné.</p>
> 3 až 5 × ULN	<p>Přerušete léčbu, dokud nebude hodnota < 3 × ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 × ULN.</p> <p>Při přetrvávajících vzestupech na > 3 × ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4) ukončete léčbu.</p>
> 5 × ULN	Ukončete léčbu.

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

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	<p>Přerušete podávání tocilizumabu.</p> <p>Pokud se ANC zvýší na $> 1 \times 10^9/l$, léčbu znovu začněte dávkou podanou jednou za 2 týdny a zvyšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.</p>
ANC < 0,5	Ukončete léčbu.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky × 10 ³ /μl)	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud bude počet trombocytů > 100 × 10 ³ /μl, léčbu znovu začnete dávkou podanou jednou za 2 týdny a zvýšíte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu.

Pacienti s RA a GCA

Vynechání dávky

Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci tocilizumabu během 7 dnů po plánované dávce podávané jednou týdně, má být poučen, aby si vynechanou dávku podal v následující plánovaný den. Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci tocilizumabu během 7 dnů po plánované dávce podávané jednou za 2 týdny, má být poučen, aby si vynechanou 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 tocilizumabu studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů musí být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být učiněno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

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

Změna dávky musí vycházet pouze z konzistentní změny pacientovy tělesné hmotnosti v průběhu času.

Tocilizumab 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 tocilizumabu musí mít pacienti tělesnou hmotnost alespoň 10 kg.

Pacienti s pJIA

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

Pacienti se sJIA a pJIA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek Je-li třeba, má se dávka souběžně podávaného MTX a/nebo jiných léčivých přípravků 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.

- Odchylyky jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušte podávání tocilizumabu, dokud se hodnoty ALT/AST nenormalizují.
> 3 až 5 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušte podávání tocilizumabu, dokud nebudou hodnoty < 3 × ULN, a řiďte se výše uvedenými doporučeními pro hodnoty > 1 až 3 × ULN.
> 5 × ULN	Ukončete podávání tocilizumabu. Rozhodnutí ukončit léčbu u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylyky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

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

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (počet buněk × 10³/μl)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu. Až bude počet trombocytů > 100 × 10 ³ /μl, obnovte léčbu.
< 50	Ukončete podávání tocilizumabu. Rozhodnutí ukončit léčbu u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

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

Bezpečnost a účinnost subkutánní lékové formy tocilizumabu u dětí s jinými onemocněními než sJIA nebo pJIA nebyly stanoveny.

Dle dostupných údajů u intravenózního 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 tocilizumabu podávanou jednou týdně a neuplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat v dalším plánovaném termínu. Vynechá-li pacient subkutánní injekci tocilizumabu podávanou jednou za 2 týdny a neuplyne 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.

Pokud pacient s pJIA vynechá subkutánní injekci tocilizumabu 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 subkutánní injekci tocilizumabu 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

Tento léčivý přípravek je určen pro subkutánní podání.

Po náležitém proškolení v technice podání injekce si pacienti mohou sami aplikovat tento léčivý přípravek, 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, zhmožděná, začervenalá, ztvrdlá nebo porušená.

S předplněnou injekční stříkačkou netřepejte.

Úplné informace o podání přípravku Tuyory 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 Tuyory není určena k intravenóznímu podání.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Všechny indikace

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8). Léčba nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání tocilizumabu musí být až do doby, než je infekce pod kontrolou, přerušeno (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují použití tohoto léčivého přípravku 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 podstupujících léčbu imunosupresivou, např. tocilizumabem, 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 příznaky 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 tocilizumabem vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TBC) infekce. Pacienti s latentní tuberkulózou (TBC) musí být před zahájením léčby léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu a interferon gama TBC 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 tělesné hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózy vyskytnou v průběhu léčby nebo po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem.

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). Tento léčivý přípravek 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 stereotypů ve vyprazdňování střeva s horečkou, musí být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně identifikace divertikulitidy, která může být spojena s gastrointestinální perforací.

Hypersenzitivní reakce

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

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

Léčba tocilizumabem, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních aminotransferáz, proto je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo s poruchou funkce jater nutná

opatrnost (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 léčivý přípravek (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. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Je nezbytná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$. 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 tocilizumabu, na základě hladin aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST $> 3-5 \times \text{ULN}$ má být léčba 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 dříve 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. Je nezbytná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby přípravkem Tuyoory u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu l$). 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 trombocytů 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 denzitou (LDL), lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL) a triacylglycerolů (viz bod 4.8). U většiny pacientů nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu, a zvýšení celkového cholesterolu reagovalo na léčbu hypolipidemiky.

U všech pacientů je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby. 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. Klinická data nejsou dostatečná ke zhodnocení potenciální incidence malignit po expozici tocilizumabu. Dlouhodobá bezpečnostní zhodnocení zatím probíhají.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena klinická bezpečnost, nesmí se při podávání tohoto léčivého přípravku 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 methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zejména pediatričtí pacienti a starší pacienti, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidemie) musí být léčeny v rámci standardní péče.

Kombinace s antagonisty TNF

Nejsou žádné zkušenosti s použitím tocilizumabu s antagonisty TNF nebo další biologickou léčbou u pacientů s RA. Tento léčivý přípravek není doporučen k používání spolu s dalšími biologickými látkami.

Pacienti s GCA

Tocilizumab v monoterapii nemá být používán k léčbě akutního relapsu, neboť účinnost v tomto případě nebyla stanovena. Glukokortikoidy mají být podávány dle lékařského úsudku a doporučených postupů.

Pacienti se 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.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,27 mg polysorbátu 80 v jedné 162mg/0,9ml předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Je třeba vzít v úvahu známé alergie pacientů

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, 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 se ale může zvrátit, 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 redukcii 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 musí být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason (s možným syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů) atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, theofylin, warfarin, fenpropion, fenytoin, cyklosporin nebo benzodiazepiny) pečlivě sledováni, protože k udržení terapeutického účinku může být nutné zvýšení dávkování. Vzhledem k relativně dlouhému poločas elinace ($t_{1/2}$) 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 známé.

Přípravek Tuyory 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 přerušit kojení, nebo zda přerušit/ukončit léčbu přípravkem Tuyory se musí vzít v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

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 zvýšení ALT.

Nejzávažnější nežádoucí účinky byly závažné infekce, komplikace divertikulitidy a hypersenzitivní reakce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií s tocilizumabem a/nebo v době po uvedení na trh na základě spontánních hlášení, kazuistik a případů z neintervencionálních studií jsou uvedeny v tabulce 1 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvencí je založena na následující konvenci: 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 $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

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

SOC (třídy orgánových systémů) dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovaným termínem				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné

Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Flegmóna, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida		
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie			
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1,2,3}	
Endokrinní poruchy			Hypothyreóza		
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	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	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 studiích. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených tocilizumabu ve studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků (subkutánní podání)

Pacienti s RA

Bezpečnost tocilizumabu při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojitě zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie SC-I. SC-I byla studie non-inferiority, která porovnávala účinnost a bezpečnost tocilizumabu v dávce 162 mg podané jednou týdně versus 8 mg/kg intravenózně u 1 262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali základní léčbu nebiologickými 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 v subkutánním rameni 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 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 mírné až středně závažné. Většina vymizela bez jakékoli léčby a u nikoho nebylo třeba přerušení léčby.

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 subkutánní dávky jednou týdně.

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 subkutánní dávky jednou týdně.

Elevace jaterních aminotransferáz

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční kontrolované klinické studie tocilizumabu SC-I se zvýšení ALT $\geq 3 \times ULN$ vyskytlo u 6,5 % pacientů a zvýšení AST $\geq 3 \times ULN$ u 1,4 % pacientů při subkutánních dávkách podávaných jednou týdně.

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 $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (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 podávaných jednou týdně.

Pacienti se sJIA

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného tocilizumabu byl hodnocen u 51 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let) se sJIA. Obecně byly nežádoucí účinky u pacientů se sJIA svého druhu podobné těm, které se vyskytují u pacientů s RA (viz bod 4.8).

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 ≥ 130 mg/dl u 23,4 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 35,4 % pacientů.

Pacienti s 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 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 subkutánním tocilizumabem srovnatelný s výskytem infekcí u pacientů s pJIA léčených intravenózním 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 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 ≥ 130 mg/dl u 14,3 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 12,8 % pacientů.

Pacienti s 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 délka trvání léčby u populace pacientů, kteří byli vystaveni tocilizumabu, 138,5 pacientoroků. Celkový bezpečnostní profil v léčených skupinách s 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) oproti skupině s placebem plus 26týdenním postupným vysazováním prednisonu (156,0/4,2 příhod na 100 pacientoroků) a placebem plus 52týdenním postupným vysazováním (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.

Neutrofily

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

Elevace jaterních aminotransferáz

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíční kontrolované studie tocilizumabu bylo u 3 % pacientů ve skupině s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou týdně zjištěno zvýšení ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $> 3 \times \text{ULN}$ 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 12měsíční kontrolované studie tocilizumabu bylo u 34 % pacientů zjištěno trvalé zvýšení celkového cholesterolu $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl), z nichž 15 % s trvalým zvýšením LDL na $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) patřilo do skupiny s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou týdně.

Popis vybraných nežádoucích účinků (intravenózní podání)

Pacienti s RA

Bezpečnost tocilizumabu byla hodnocena v 5 dvojité zaslepených kontrolovaných studiích fáze III a jejich prodloužených fázích (viz bod 5.1).

Kontrolní populace zahrnuje všechny pacienty z období dvojité zaslepené fáze každé hlavní 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 dvojité 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/jinými DMARD, a 288 pacientů dostávalo tocilizumab v dávce 8 mg/kg v monoterapii.

Populace s úplnou expozicí zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku tocilizumabu buď v období dvojité 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.

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl výskyt 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 používání tocilizumabu 108 příhod na 100 pacientoroků expozice.

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích byl výskyt závažných infekcí při podávání tocilizumabu 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 celkové expozice byla celková míra závažných infekcí 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, z nichž některé byly fatální, zahrnovaly jako intrapulmonární nebo extrapulmonární onemocnění, invazivní plicní infekci včetně kandidózy, aspergilózy, kokcidioidomykózy a infekci způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonii, flegmónu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a 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 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 infuze 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 ve skupině s placebem spolu s 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.

Výskyt anafylaktických reakcí (objevujících se u celkem 6/3 778 pacientů; 0,2 %) byl několikanásobně vyšší u dávky 4 mg/kg v porovnání s dávkou 8 mg/kg. Klinicky významné hypersenzitivní reakce spojené s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušení léčby byly zaznamenány u 13 ze 3 778 (0,3 %) léčených pacientů 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).

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 DMARD v porovnání s poklesem u $< 0,1$ % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s DMARD. Přibližně u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu ANC $< 1 \times 10^9/l$, 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 DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

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

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 DMARD v porovnání s < 1 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD. Tento pokles se objevil bez spojitosti s krvácivými příhodami. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované fáze a při dlouhodobé expozici zůstávaly vzorec a incidence poklesu počtu trombocytů stejné, jako byly pozorovány během 6měsíčních kontrolovaných klinických studií.

Po uvedení na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo přechodné zvýšení ALT/AST $> 3 \times$ 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 DMARD v porovnání s 1,5 % pacientů dostávajících placebo spolu s DMARD.

Přidání potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků (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 DMARD, přičemž u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované 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 dvojitě zaslepené kontrolované 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 celkový cholesterol, triacylglyceroly, 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 reagovaly na léčbu hypolipidemiky.

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vyvinout protilátky proti tocilizumabu. Lze pozorovat korelaci mezi vývojem 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 dávka limitující neutropenie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích u pacientů s RA léčených 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 v rámci normálního rozmezí. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U léčených pacientů 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 průměrné korpuskulární koncentrace hemoglobinu (MCHC; *mean corpuscular haemoglobin concentration*). 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 za 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 srovnatelné (se zdravými jedinci) snížení absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Subkutánní podání

Pacienti s RA

Klinická účinnost

Účinnost subkutánního podání tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA a radiografické odpovědi byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích. Do studie I (SC-I) byli zařazeni 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. Do studie II (SC-II) byli zařazeni 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 % pacientů mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden inhibitor TNF. Ve studii SC-I bylo 1 262 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně jednou týdně nebo dávky 8 mg/kg tocilizumabu intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primární cílový parametr v této studii byl rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu. Výsledky ze studie SC-I jsou uvedeny v tabulce 2.

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

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

DMARD – Chorobu modifikující antirevmatikum

TCZ - tocilizumab

i.v. - intravenózní

s.c. - subkutánní

^a - Per Protocol Population (populace léčená 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 podílem 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 dvojitě 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 % pacientů mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden inhibitor TNF. Do studie byli zařazeni pacienti > 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 bylo 656 pacientů randomizováno v poměru 2:1 k podávání dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně jednou za 2 týdny nebo k podávání placeba, 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 Sharpova skóre (mTSS). Ve 24. týdnu byla prokázána inhibice strukturálního poškození kloubů s významně nižší radiografickou progresí u pacientů dostávajících tocilizumab subkutánně v porovnání s placebem (průměrná hodnota mTSS 0,62 versus 1,23; $p = 0,0149$ (van Elteren)). Tyto výsledky jsou konzistentní s výsledky pozorovanými u pacientů léčených tocilizumabem intravenózně.

Ve studii SC-II ve 24. týdnu byly odpovědi u pacientů léčených tocilizumabem subkutánně s podáním jednou za 2 týdny ACR 20 60,9 %, ACR 50 39,8 % a ACR70 19,7 % ve srovnání s placebem, kde odpovědi byly ACR 20 31,5 %, ACR 50 12,3 % a ACR 70 5,0 %. Pacienti měli na začátku léčby 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. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení HAQ-DI ve 24. týdnu (změna od počátku léčby $\geq 0,3$ jednotek) byl také srovnatelný v subkutánním rameni (65,2 %) versus v intravenózním rameni (67,4 %) s váženým rozdílem v podílech 2,3% (95% interval spolehlivosti 8,1; 3,4). U SF-36 byla průměrná změna skóre mentální složky 6,22 v subkutánním rameni a 6,54 v intravenózním rameni od začátku léčby do 24. týdne, a skóre fyzické složky bylo také podobné v subkutánním rameni (9,49) a intravenózním rameni (9,65).

Ve studii SC-II bylo průměrné snížení HAQ-DI ve 24. týdnu oproti začátku léčby výrazně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem subkutánně, podaným jednou za 2 týdny (0,4) v porovnání s placebem (0,3). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení HAQ-DI ve 24. týdnu (změna od počátku léčby $\geq 0,3$ jednotek), byl vyšší u subkutánního podání jednou za 2 týdny (58 %) v porovnání s placebem (46,8 %). SF-36 (průměrná změna skóre mentální a fyzické složky) byla výrazně vyšší u skupiny se subkutánně podávaným tocilizumabem (6,5 a 5,3) než u skupiny s placebem (3,8 a 2,9).

Subkutánní podání

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů se sJIA ve věku od 1 roku 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 léčbu v dávkách podle tělesné hmotnosti: pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg ($n = 26$) dostávali tocilizumab v dávce 162 mg jednou týdně a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg ($n = 25$) dostávali tocilizumab v dávce 162 mg každých 10 dnů ($n = 8$) nebo jednou za 2 týdny ($n = 17$). Celkem 26 (51 %) z těchto 51 pacientů dosud nebylo léčeno 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 intravenózní na subkutánní léčbu, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánní podání

Pacienti s pJIA

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů s pJIA ve věku od 1 roku 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 jednou za 2 týdny a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg ($n = 27$) dostávali tocilizumab v dávce 162 mg jednou za 3 týdny. Z těchto 52 pacientů dosud nebylo léčeno 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 v dávce 162 mg jednou za 3 týdny v případě pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg a v dávce 162 mg jednou za 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 a zachoval medián JADAS-71 u pacientů převedených z intravenózního na subkutánní podání, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánní podání

Pacienti s GCA

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 zařazeni do jednoho ze čtyř léčebných ramen. Studie se skládala z 52týdenního zaslepeného období (část 1) a následného 104týdenního otevřeného prodlouženého období (část 2). Část 2 měla za účel popsat dlouhodobou bezpečnost a udržení účinnosti po 52týdenní léčbě, prozkoumat výskyt relapsu a potřebu léčby tocilizumabem po 52 týdnech, a získat informace o možném dlouhodobém steroidy šetřícím účinku léčivého přípravku.

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

Všem pacientům byla podávána 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 placebem) 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 162 mg s.c. 1x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. jednou za 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

s.c. - subkutánní

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

Hlavní sekundární cílový parametr účinnosti, který také vycházel z podílu pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé remise v týdnu 52, porovnávaný tocilizumab plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison oproti placebu plus 52 týdnů postupně vysazovanému prednisonu, 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 vysazovaným prednisonem a s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem.

Podíl pacientů, u kterých byla dosažena trvalá remise v týdnu 52, je uveden v tabulce 4.

Sekundární cílové parametry

Hodnocení doby do prvního vzplanutí GCA prokázalo významně nižší riziko vzplanutí ve skupině s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem a placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem, a ve skupině s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou za dva týdny ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (při srovnání na hladině významnosti 0,01).

Tocilizumab podávaný subkutánně jednou týdně dále vedl ke klinicky významnému snížení rizika vzplanutí ve srovnání s placebem plus 26 týdnů 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 vzplanutí GCA během prvních 52 týdnů, se kumulativní dávka prednisonu výrazně lišila. Medián dávek pro pacienty se záchrannou léčbou ve skupině s tocilizumabem podávaným jednou týdně a jednou za dva týdny byl 3 129,75 mg, resp. 3 847 mg. Obě hodnoty byly značně nižší než ve skupině s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (4 023,5 mg) a s placebem plus 52 týdnů 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. jednou za 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí u GCA ¹ (pacienti s novou GCA; 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 vzplanutí GCA ¹ (pacienti s novou GCA; 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)
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	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

**** Vzplanutí: rekurence známek nebo příznaků GCA a/nebo ESR ≥ 30 mm/h - nutné zvýšení dávky prednisonu

Remise: nepřítomnost vzplanutí 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 do prvního vzplanutí

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

s.c. - subkutánní

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

Ve studii WA28119 byly výsledky SF-36 rozděleny na souhrnná skóre fyzické složky (physical component score, PCS) a mentální 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 podávaným jednou týdně a jednou za 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 vysazovaným prednisonem a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (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 podávaným jednou týdně a jednou za dva týdny (7,28; resp. 6,12) vyšší než u skupiny s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (2,84) (ačkoliv se nejednalo o statisticky významné rozdíly [$p = 0,0252$ pro dávku jednou týdně, $p = 0,1468$ pro dávku jednou za dva týdny]), a podobná jako u skupiny s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (6,67).

Celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem (PGA; *Patient's Global Assessment*) bylo provedeno pomocí vizuální analogové škály (VAS) 0-100 mm. Průměrná změna PGA VAS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla nižší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách s tocilizumabem podávaným jednou týdně a jednou za 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 podávaným jednou dva týdny plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem 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 jednou za 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 jednou za 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

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

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 měsíců 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 jednou za čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván jednou týdně 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. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 mg/kg 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 ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byly koprimárními cílovými parametry prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

Studie III hodnotila 623 pacientů, kteří neměli dostatečnou odpověď na léčbu MTX. Jednou za čtyři týdny

byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Studie IV hodnotila 1 220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stabilní 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. Jednou za čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 až 25 mg týdně).

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší výskyt odpovědi ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 5). Ve studii I byla superiorita 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, rase, počtu předchozích terapií nebo stavu nemoci. Čas do nástupu účinku byl rychlý (již v týdnu 2) a rozsah odpovědi se během léčby zlepšoval. Pokračování trvajících odpovědi bylo pozorováno ještě po 3 letech v 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 onemocnění (*Disease Activity Score*) (DAS28) 6,5 - 6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolní 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 skóre 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 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 oproti skupině s tocilizumabem 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. Odpovědi ACR v klinických studiích kontrolovaných placebem/MTX/DMARD (% pacientů)

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

52		20 %***	4 %				
----	--	---------	-----	--	--	--	--

TCZ - Tocilizumab

MTX - 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 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 Sharpova skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zúžení kloubní štěrbiny. Inhibice strukturálního poškození kloubu 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*
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, jak je definována změnou v celkovém Sharpově 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 (*Short Form-36*) a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire*). 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 průměrná změna skóre 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 skóre 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 DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly do týdne 2 a zůstávaly v rozmezí normálních hodnot až do týdne 24.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojitě 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 infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) jednou za 4 týdny a subkutánní injekci placeba jednou za 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali subkutánní injekci adalimumabu (40 mg) jednou za dva týdny a intravenózní infuzi placeba jednou za 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 (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 respondérů 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
Odpověď ACR 20; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpověď ACR 50; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpověď ACR 70; 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-respondér byl použit pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

i.v. - intravenózní

s.c. - subkutánní

ADA - adalimumab

TCZ - tocilizumab

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Podíl pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl vyvážený 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 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.

Intravenózní podání

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena pomocí populační farmakokinetické analýzy na základě databáze zahrnující 3 552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze tocilizumabu v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg jednou za 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr \pm SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku tocilizumabu 8 mg/kg podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plazmatických 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. Kumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustáleného stavu bylo dosaženo po prvním podání pro C_{\max} , 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 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 při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace, 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 l a periferní distribuční objem 3,35 l, což vedlo k distribučnímu objemu 7,07 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 populační farmakokinetické analýze a byla 9,5 ml/h. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli při nízkých koncentracích tocilizumabu.

Jakmile je cesta nelineární clearance 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 jednou za 4 týdny efektivní $t_{1/2}$ klesá s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu z 18 dní na 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se v čase nemění. Při dávkách 4 mg/kg 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 předpokládaná hodnota AUC $3,2 \times$ a hodnota C_{\min} $30 \times$ vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena pomocí farmakokinetické analýzy populace na základě databáze zahrnující 3 552 pacientů s RA léčených podáním dávky 162 mg subkutánně jednou týdně, 162 mg subkutánně jednou za 2 týdny, a 4 mg/kg nebo 8 mg/kg intravenózně jednou za 4 týdny po dobu 24 týdnů. Farmakokinetické parametry tocilizumabu byly v čase neměnné. U dávky 162 mg podané jednou týdně byl předpokládaný průměr (\pm 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 $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Kumulační poměry byly pro AUC 6,32, pro C_{\min} 6,30 a pro C_{\max} 5,27. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, C_{\min} a C_{\max} .

U dávky 162 mg podané jednou za 2 týdny byl předpokládaný průměr (\pm 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 $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Kumulační poměry byly pro AUC 2,67, pro C_{\min} 6,02 a pro C_{\max} 2,12. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC a 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 na koncentraci závislý zdánlivý poločas $t_{1/2}$ až 13 dnů při podání dávky 162 mg jednou týdně a 5 dnů při podání dávky 162 mg jednou za 2 týdny pacientům s RA v ustáleném stavu.

Subkutánní podání

Pacienti se sJIA

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientů se sJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 140 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 12 mg/kg podanou intravenózně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou týdně (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo jednou za 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 průměrné hodnoty \pm SD pro farmakokinetické parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům se sJIA

PK parametr tocilizumabu	162 mg jednou týdně ≥ 30 kg	162 mg jednou za 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
$C_{\text{průměr}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Kumulační C_{\max}	3,66	1,88
Kumulační C_{\min}	4,39	3,21
Kumulační $C_{\text{průměr}}$ nebo $\text{AUC}\tau^*$	4,28	2,27

* τ = 1 týden nebo 2 týdny u dvou subkutánních režimů

Po subkutánním podání bylo dosaženo přibližně 90% ustáleného stavu do týdne 12 v režimu 162 mg jednou týdně i jednou za 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/h u pediatrických pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou. Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání tocilizumabu pacientům se sJIA je až 14 dnů v režimu dávkování 162 mg jednou týdně i jednou za 2 týdny během intervalu podávání v ustáleném stavu.

Subkutánní podání

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 jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 10 mg/kg podanou intravenózně jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 162 mg podanou subkutánně jednou za 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

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

PK parametr tocilizumabu	162 mg jednou za 2 týdny ≥ 30 kg	162 mg jednou za 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
$C_{průměr}$ ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Kumulační C_{max}	1,72	1,32
Kumulační C_{min}	3,58	2,08
Kumulační $C_{průměr}$ nebo AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 týdny nebo 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 dávkování 162 mg jednou za 2 týdny i jednou za 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 až 10 dnů u pacientů < 30 kg (162 mg subkutánně jednou za 3 týdny) a až 7 dnů u pacientů ≥ 30 kg (162 mg subkutánně jednou za 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/h. Při nízkých koncentracích tocilizumabu hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po saturování nelineárního eliminačního mechanismu je při vyšších koncentracích tocilizumabu pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

Subkutánní podání

Pacienti s GCA

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

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

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní	
	162 mg jednou za 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
$C_{průměr}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Kumulační C_{max}	2,18	8,88

Kumulační C_{\min}	5,61	9,59
Kumulační $C_{\text{průměr}}$ nebo AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 týdny nebo 1 týden 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 jednou za dva týdny. K dosažení přibližně 90% ustáleného stavu (AUC_{τ}) došlo do týdne 14 u skupiny s dávkou jednou za dva týdny a do týdne 17 u dávky jednou týdně.

Na základě stávající charakterizace PK byly v této populaci zjištěny o 50 % vyšší minimální koncentrace tocilizumabu v ustáleném stavu 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 jednou za 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. 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 jednou za 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 koncentraci 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 jednou za 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 studijních populací 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 rasa

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

Výsledky PK populačních analýz u pacientů se sJIA a s pJIA potvrdily, že velikost těla je jedinou kovariátou, 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. Kromě toho nebyly proliferativní léze pozorovány ani v 6měsíční studii chronické toxicity u makaků jávských, ani u myši s deficitem IL-6.

Dostupná preklinická data nenaznačují účinky na fertilitu při užívání tocilizumabu. Účinky na endokrinně aktivní orgány a na reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u makaků jávských pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u myši s deficitem IL-6 porušeny. Podávání tocilizumabu makakům jávským v časně gestaci nemělo ani přímý, ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici ($> 100 \times$ expozice u člověka) 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 být vyloučen.

Léčba myšimi analogy nevyvolala toxicitu u juvenilních myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

Neklinický bezpečnostní profil tocilizumabu u makaků jávských nenaznačuje rozdíl mezi intravenózní a subkutánní cestou podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin

Monohydrát histidin-hydrochloridu

Valin

Methionin

Polysorbát 80 (E 433)

Koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky může být předplněná stříkačka uchovávána až po dobu 2 týdnů při teplotě do 30 °C.

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

Na krabičce je nutné zaznamenat datum a čas vyjmutí balení z chladničky. Pokud byla předplněná injekční stříkačka ponechána mimo chladničku déle než 2 týdny, zlikvidujte ji. K ohřátí předplněné injekční stříkačky nepoužívejte vnější zdroje tepla, jako je horká voda.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pevně připojenou jehlou. Injekční stříkačka je uzavřena pevným krytem jehly (elastomerové těsnění s polypropylenovým pouzdrům) a pístovou zátkou (butylová pryž s fluororesinovým potahem).

Jedno balení obsahuje 4 předplněné injekční stříkačky a vícečetná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tuyory 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), tzn. před podáním injekce přípravku Tuyory je nutno vyčkat 25 až 30 minut. S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Po odstranění krytky musí být injekce podána do 5 minut, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a ucpaní jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění krytky použita do 5 minut, musíte ji zlikvidovat vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí a musí být použita nová předplněná injekční stříkačka.

Pokud po zavedení jehly pod kůži (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

Nepoužívejte léčivý přípravek v případě, že je zakalený nebo obsahuje částice, pokud má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až slabě nažloutlý), nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

Úplný návod k podání přípravku Tuyory 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2022/007
EU/1/26/2022/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:
Datum posledního prodloužení registrace:

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

Tuyory 162 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Tocilizumab je rekombinantní humanizovaná, anti-humánní monoklonální protilátka imunoglobulinu podtřídy G1 (IgG1).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedno předplněné pero 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,27 mg (0,3 mg/ml) polysorbátu 80. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) v předplněném peru.

Bezbarvý až slabě nažloutlý roztok s pH 5,8 - 6,2 a osmolalitou 240 - 360 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida (RA)

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

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

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

Bylo prokázáno, že tocilizumab 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 Tuyory je indikován k léčbě aktivní sJIA u pacientů od 12 let, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) a systémovými kortikosteroidy (viz bod 4.2). Přípravek Tuyory lze podávat v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo pokud léčba MTX není vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Juvenilní idiopatická polyartritida (pJIA)

Přípravek Tuyory v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě 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 Tuyory lze podávat jako monoterapii při intoleranci MTX nebo pokud není pokračování v léčbě MTX vhodné.

Obrovskobuněčná arteriitida (GCA)

Přípravek Tuyory je indikován k léčbě 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 nesmí 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 může sám injekčně podávat tento léčivý přípravek 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 intravenózní léčby tocilizumabem na subkutánní podání, si musejí podat první subkutánní dávku v době další plánované intravenózní dávky pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka.

Všichni pacienti léčení přípravkem Tuyory musí obdržet kartu pacienta.

Je třeba posoudit vhodnost pacienta nebo jeho rodiče/opatrovníka pro subkutánní použití přípravku 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

Pacienti s RA

Doporučená dávka je 162 mg podaná subkutánně, jednou týdně.

Jsou dostupné omezené informace týkající se přechodu pacientů z intravenózní lékové formy tocilizumabu na subkutánní lékovou formu s pevně stanovenou dávkou tocilizumabu. 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.

Pacienti s GCA

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

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

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3 × horní hranice normálních hodnot (ULN)	<p>Upravte dávku souběžně podávaného DMARD (RA) nebo imunomodulačních přípravků (GCA), pokud je to vhodné.</p> <p>Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte frekvenci dávkování tocilizumabu na podání injekce jednou za 2 týdny nebo přerušte léčbu, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST).</p> <p>Léčbu znovu začněte podáním injekcí jednou týdně nebo jednou za 2 týdny, pokud je to klinicky vhodné.</p>
> 3 až 5 × ULN	<p>Přerušte léčbu, dokud nebude hodnota < 3 × ULN, a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3 × ULN.</p> <p>Při přetrvávajících vzestupech na > 3 × ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4) ukončete léčbu.</p>
> 5 × ULN	Ukončete léčbu.

- 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 × 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	<p>Přerušte podávání tocilizumabu.</p> <p>Pokud se ANC zvýší na > 1 × 10⁹/l, léčbu znovu začněte dávkou podanou jednou za 2 týdny a zvyšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.</p>
ANC < 0,5	Ukončete léčbu.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Opatření
50 až 100	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, léčbu znovu začnete dávkou podanou jednou za 2 týdny a zvýšte na podání injekce jednou týdně, pokud je to klinicky vhodné.
< 50	Ukončete léčbu.

Pacienti s RA a GCA

Vynechaná dávka

Vynechá-li pacient subkutánní týdenní injekci tocilizumabu 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 injekci tocilizumabu podávanou jednou za dva týdny 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 tocilizumabu studováno (viz bod 5.2). U těchto pacientů musí být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být učiněno žádné doporučení ohledně dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tocilizumabu 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.

Tocilizumab lze podávat v monoterapii nebo v kombinaci s MTX.

Pacienti se sJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 12 let je subkutánně podaná dávka 162 mg jednou týdně u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo subkutánně podaná dávka 162 mg 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 tocilizumabu musí mít pacienti tělesnou hmotnost alespoň 10 kg.

Pacienti s pJIA

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

Pacienti se sJIA a pJIA

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek

Je-li třeba, má se dávka současně podávaného MTX a/nebo dalších léčivých 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.

- Odchylky jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Při přetrvávajících zvýšeních v tomto rozmezí přerušete podávání tocilizumabu, dokud se hodnoty ALT/AST nenormalizují.
> 3 až 5 × ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu, dokud nebudou hodnoty < 3 × ULN, a řiďte se výše uvedenými doporučeními pro hodnoty > 1 až 3 × ULN.
> 5 × ULN	Ukončete podávání tocilizumabu. Rozhodnutí ukončit léčbu u sJIA nebo pJIA z důvodu laboratorní odchylky musí vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky × 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte stejnou dávku.
ANC 0,5 až 1	Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud se ANC zvýší na > 1 × 10 ⁹ /l, léčbu znovu zahajte.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta.

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Opatření
50 až 100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, pokud je to vhodné. Přerušete podávání tocilizumabu. Pokud bude počet trombocytů $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, léčbu znovu zahajte.
< 50	Ukončete léčbu tocilizumabem. Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu z důvodu laboratorních odchylek, musí být založeno na lékařském posouzení stavu jednotlivého pacienta.

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

Bezpečnost a účinnost subkutánně podávaného tocilizumabu 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 tocilizumabu podávanou jednou týdně a neuplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu dávky, má být poučen, že si má vynechanou dávku aplikovat v dalším plánovaném termínu. Vynechá-li pacient subkutánní injekci tocilizumabu podávanou jednou za dva týdny a neuplyne 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.

Pokud pacient s pJIA vynechá subkutánní injekci tocilizumabu 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 subkutánní injekci tocilizumabu 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

Tento léčivý přípravek je určen pro subkutánní podání.

Po náležitém proškolení v technice podání injekce si pacienti mohou sami aplikovat tento léčivý přípravek, pokud jejich lékař rozhodne, že je to 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 znamínek, jizev, modřin nebo míst s citlivou, zhmožděnou, zarudlou, ztvrdlou nebo porušenou kůží.

S předplněným perem se nemá třepat.

Podrobné pokyny k aplikaci léčivého přípravku Tuyory 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 Tuyory není určena k intravenóznímu podání.

Subkutánní forma přípravku Tuyory není určena k podání dětem se sJIA s tělesnou hmotností nižší než 10 kg.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Všechny indikace

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly hlášeny závažné, někdy fatální infekce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, podávání tocilizumabu musí být přerušeno až do doby, než je infekce pod kontrolou (viz bod 4.8). Lékaři mají být opatrní, pokud zvažují užití tohoto léčivého přípravku 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 tocilizumab, 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 (což zahrnuje mladší děti se sJIA nebo pJIA, které mohou být méně schopné popsat své příznaky) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA mají být poučeni, aby se neprodleně obrátili na lékaře, jakmile se objeví jakékoliv příznaky 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 tocilizumabem vyšetřeni na přítomnost latentní tuberkulózy (TBC). Pacienti s latentní TBC musí být před zahájením léčby léčení standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu 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 léčby nebo po ukončení léčby tímto léčivým přípravkem vyskytnou známky/příznaky naznačující infekci tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek tělesné 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 tocilizumabem u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Tento léčivý přípravek 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 stereotypů ve vyprazdňování střeva s horečkou, musí 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 hypersenzitivní reakce v průběhu předchozí léčby tocilizumabem, přestože byli premedikováni steroidy a antihistaminiky. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí se podávání tocilizumabu okamžitě přerušit, zahájit adekvátní léčba a trvale ukončit léčba.

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

Léčba tocilizumabem, zvláště pokud je podáván současně s MTX, může být spojena se zvýšením jaterních aminotransferáz, proto je u pacientů s aktivním jaterním onemocněním nebo s poruchou funkce jater nutná opatrnost (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 léčivý přípravek (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. Byly hlášeny případy jaterního selhání vedoucí k transplantaci jater. Pacienti musí být poučeni o nutnosti vyhledat okamžitě lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky poškození jater.

Je nezbytná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby u pacientů s elevací ALT (alaninaminotransferáza) nebo AST (aspartátaminotransferáza) $> 1,5 \times \text{ULN}$. 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 tocilizumabu, na základě hladin aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při zvýšení ALT nebo AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$ musí být léčba 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 dříve 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 $2 \times 10^9/\text{l}$, se zahájení léčby nedoporučuje. Je nezbytná opatrnost, pokud je zvažováno zahájení léčby u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). U pacientů, 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.

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 denzitou (LDL), lipoproteinů s vysokou denzitou (HDL) a triacylglycerolů (viz bod 4.8). U většiny pacientů nedošlo ke zvýšení aterogenního indexu a zvýšení celkového cholesterolu reagovalo na léčbu hypolipidemiky.

U pacientů s RA a GCA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby. 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. 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. Klinická data nejsou dostatečná ke zhodnocení potenciální incidence malignit po expozici tocilizumabu. V současnosti probíhají dlouhodobá bezpečnostní hodnocení.

Očkování

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena klinická 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 pediatři či starší pacienti, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby. Interval mezi očkováním živou očkovací látkou a zahájením léčby má být v souladu se současnými očkovacími pokyny s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

Pacienti s RA mají zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění a jejich rizikové faktory (např. hypertenze, hyperlipidémie) musí být léčeny v rámci standardní péče.

Kombinace s antagonisty TNF

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

Pacienti s GCA

Tocilizumab nemá být používán k monoterapii akutních relapsů, protože účinnost za těchto podmínek nebyla prokázána. Mají být podány glukokortikoidy podle úsudku lékaře a doporučených postupů.

Pacienti se 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.

Polysorbáty

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,27 mg polysorbátu 80 v jednom 162mg/0,9ml předplněném peru, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Je třeba vzít v úvahu známé alergie pacientů.

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, 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 se ale může zvrátit, 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 redukcii 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 musí být pacienti užívající léčivé přípravky, které jsou upravovány individuálně a jsou metabolizovány cestou CYP450 3A4, 1A2 nebo 2C9 (např. methylprednisolon, dexamethason, (s možným syndromem po vysazení perorálních glukokortikoidů), atorvastatin, blokátory kalciových kanálů, theofylin, 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 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 Tuyory 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 přerušit kojení nebo zda přerušit/ukončit léčbu přípravkem Tuyory se musí vzít v úvahu prospěch z kojení pro dítě a prospěch léčby přípravkem Tuyory pro matku.

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil byl stanoven u 4 510 pacientů užívajících tocilizumab ve studiích; 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 zvýšení ALT.

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií s tocilizumabem a/nebo v době po uvedení na trh na základě spontánních hlášení, 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 konvenci: 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 $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).
V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

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

SOC (třídy orgánových systémů) dle MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny				
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Flegmóna, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida		
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	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 studiích. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených tocilizumabu ve studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků (subkutánní podání)

Pacienti s RA

Bezpečnost tocilizumabu při subkutánním podání u RA zahrnuje dvojité zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla studie non-inferiority, která porovnávala účinnost a bezpečnost dávky 162 mg podaného jednou týdně versus 8 mg/kg intravenózně u 1 262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali základní léčbu nebiologickým 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 v subkutánním rameni 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 mírné až středně závažné. Většina vymizela bez léčby a u nikoho nebylo třeba přerušit léčbu.

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 subkutánní dávky jednou týdně.

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 $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl) při subkutánních dávkách podávaných jednou týdně.

Pacienti se sJIA

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného tocilizumabu byl hodnocen u 51 pediatrických pacientů (ve věku od 1 do 17 let) se sJIA. Obecně byly nežádoucí účinky u pacientů se sJIA svého druhu podobné těm, které se vyskytují u pacientů s RA (viz bod 4.8).

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.

Pacienti s 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 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 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 ≥ 130 mg/dl u 14,3 % pacientů a celkového cholesterolu na ≥ 200 mg/dl u 12,8 % pacientů.

Pacienti s 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 délka trvání léčby u populace pacientů, kteří byli vystaveni tocilizumabu 138,5 pacientoroků. Celkový bezpečnostní profil v léčených skupinách s 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) oproti skupině s placebem plus 26týdenním postupným vysazováním prednisonu (156,0/4,2 příhod na 100 pacientoroků) a placebem plus 52týdenním postupným vysazováním (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.

Neutrofily

Během laboratorních měření v rámci 12měsíční kontrolované studie 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 12měsíční kontrolované studie 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 12měsíční kontrolované studie 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 se žádným pacientem v obou skupinách s placebem plus postupným vysazováním prednisonu.

Lipidové parametry

Během rutinního laboratorního měření v rámci 12měsíční kontrolované studie 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.

Popis vybraných nežádoucích účinků (intravenózní podání)

Pacienti s RA

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

Infekce

V 6měsíčních kontrolovaných studiích byl výskyt 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 výskyt 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 výskyt 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 způsobenou *Pneumocystis jirovecii*, pneumonií, flegmónu, 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 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 případy se objevují v průběhu infuze 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; případy zaznamenané během 24 hodin po ukončení infuze byly bolest hlavy a kožní reakce (vyrážka, urtikarie). Tyto nežádoucí účinky nelimitovaly léčbu.

Výskyt anafylaktických reakcí (objevujících se celkem u 8 ze 4 009 pacientů, 0,2 %) byl několikanásobně vyšší u dávky 4 mg/kg v porovnání s dávkou 8 mg/kg. Klinicky významná hypersenzitivní reakce spojená s podáváním tocilizumabu a vyžadující přerušeni léčby byla zaznamenána celkem u 56 ze 4 009 léčených pacientů (1,4 %) 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).

Neutrofilly

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

Po uvedení na trh byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

V průběhu 6měsíčních kontrolovaných klinických studií bylo pozorováno přechodné zvýšení ALT/AST $> 3 \times$ 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 léčivých přípravků (např. MTX) k tocilizumabu podávanému v monoterapii vedlo ke zvýšení frekvence těchto elevací. Elevace ALT/AST $> 5 \times$ ULN byly pozorovány u 0,7 % pacientů užívajících tocilizumab v monoterapii a u 1,4 % pacientů užívajících tocilizumab v kombinaci s DMARD, přičemž u většiny z nich byla léčba tocilizumabem trvale ukončena. V průběhu dvojitě zaslepené kontrolované 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 $2 \times$ ULN a 0,4 % pacientů mělo zvýšení na $> 2 \times$ ULN.

V průběhu dvojitě 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, triacylglyceroly, 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 reagovaly na léčbu hypolipidemiky.

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou vyvinout protilátky proti tocilizumabu. Lze pozorovat korelaci mezi vývojem 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.

Přípravek Tuyory 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 mL-6R). Tocilizumab prokazatelně blokuje přenos signálů zprostředkovaných sIL-6R a mL-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 u pacientů s RA léčených 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 v rámci normálního rozmezí. Bylo pozorováno zvýšení hladin hemoglobinu. Tocilizumab snižuje posilující účinky IL-6 na produkci hepcidinu, což vede ke zvýšení dostupnosti železa. U léčených pacientů 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 průměrné korpuskulární koncentrace hemoglobinu (MCHC; *mean corpuscular haemoglobin concentration*). 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 srovnatelné (se zdravými jedinci) snížení absolutního počtu neutrofilů (viz bod 4.8).

Subkutánní podání

Pacienti s 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. Do studie I (SC-I) byli zařazeni 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. Do studie II (SC-II) byli zařazeni 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 % pacientů mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden inhibitor TNF. Ve studii SC-I bylo 1 262 pacientů randomizováno v poměru 1:1 k podávání dávky 162 mg tocilizumabu podávané subkutánně jednou týdně nebo dávky 8 mg/kg tocilizumabu podávané intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primární cílový parametr účinnosti v této studii byl rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 v týdnu 24. Výsledky studie SC-I uvádí tabulka 2.

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

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

TCZ - tocilizumab

i.v. - intravenózní

s.c. - subkutánní

a – populace léčená 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 srovnatelný podíl 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 dvojitě 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 % pacientů mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden inhibitor TNF. Do studie byli zařazeni 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 k podávání dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně jednou za dva týdny nebo k podávání placebo v kombinaci s nebiologickými DMARD.

Ve studii SC-II 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 jsou konzistentní s výsledky pozorovanými u pacientů léčených tocilizumabem intravenózně.

V týdnu 24 ve studii SC-II byly odpovědi pacientů léčených tocilizumabem subkutánně jednou za 2 týdny 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. Ve 24. týdnu 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. Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného 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 podílech byl -2,3 % (95% CI 8,1; 3,4). U SF-36 byla průměrná změna skóre mentální složky od začátku léčby do 24. týdne 6,22 v subkutánním rameni a 6,54 v

intravenózním rameni a skóre fyzické složky 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 oproti začátku léčby výrazně vyšší u pacientů léčených tocilizumabem podávaným subkutánně jednou za 2 týdny (0,4) v porovnání s placebem (0,3). Podíl pacientů, kteří dosáhli klinicky významného zlepšení HAQ-DI ve 24. týdnu (změna od začátku léčby o $\geq 0,3$ jednotek) byl vyšší u subkutánního podání jednou za 2 týdny (58 %) v porovnání s placebem (46,8 %). SF-36 (průměrná změna skóre mentální a fyzické složky) byl výrazně vyšší u skupiny se subkutánním tocilizumabem (6,5 a 5,3) než u skupiny s placebem (3,8 a 2,9).

Subkutánní podání

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů se sJIA ve věku od 1 roku 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 jednou týdně a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg ($n = 25$) dostávali tocilizumab v dávce 162 mg každých 10 dnů ($n = 8$) nebo jednou za 2 týdny ($n = 17$). Celkem 26 (51 %) z těchto 51 pacientů nebylo dosud léčeno 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 intravenózní na subkutánně podávaný tocilizumab, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánní podání

Pacienti s pJIA

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů s pJIA ve věku od 1 roku 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 jednou za 2 týdny a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg ($n = 27$) dostávali tocilizumab v dávce 162 mg jednou za 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 v dávce 162 mg jednou za 3 týdny v případě pacientů s tělesnou hmotností < 30 kg a v dávce 162 mg jednou za 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 a zachoval medián JADAS-71 u pacientů převedených z intravenózního na subkutánní podání, a to během celé studie u pacientů v obou skupinách tělesné hmotnosti (< 30 kg a ≥ 30 kg).

Subkutánní podání

Pacienti s GCA

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 zařazeni do jednoho ze čtyř léčebných ramen. Studie se skládala z 52týdenního zaslepeného období (část 1) a následného 104týdenního otevřeného prodlouženého období (část 2). Část 2 měla za účel popsat dlouhodobou bezpečnost a udržení účinnosti po 52týdenní léčbě tocilizumabem, prozkoumat výskyt relapsu a potřebu léčby po 52 týdnech a získat informace o možném dlouhodobém steroidy šetřícím účinku léčivého přípravku.

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

Všem pacientům byla podávána 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 placebem) 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. 1x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n = 100	Tocilizumab 162 mg s.c. jednou za 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

s.c. - subkutánní

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

Hlavní sekundární cílový parametr účinnosti, který také vycházel z podílu pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé remise v týdnu 52, porovnávajícím tocilizumab plus 26 týdnů postupně vysazovaný prednison oproti placebo plus 52 týdnů postupně vysazovanému prednisonu, 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 vysazovaným prednisonem a s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem.

Podíl pacientů, u kterých byla dosažena trvalá remise v týdnu 52, je uveden v tabulce 4.

Sekundární cílové parametry

Hodnocení doby do prvního vzplanutí GCA prokázalo významně nižší riziko vzplanutí ve skupině s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou týdně ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem a placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem, a ve skupině s tocilizumabem podávaným subkutánně jednou za dva týdny ve srovnání s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (při srovnání na hladině významnosti 0,01).

Tocilizumab podávaný subkutánně jednou týdně dále vedl ke klinicky významnému snížení rizika vzplanutí ve srovnání s placebem plus 26 týdnů s postupně vysazovaným prednisonem u pacientů, kteří byli do studie

zařazení 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 vzplanutí GCA během prvních 52 týdnů, se kumulativní dávka prednisonu výrazně lišila. Medián dávek pro pacienty se záchrannou léčbou ve skupině s tocilizumabem podávaným jednou týdně a jednou za dva týdny byl 3 129,75 mg, resp. 3 847 mg. Obě hodnoty byly značně nižší než ve skupině s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (4 023,5 mg) a s placebem plus 52 týdnů 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. jednou za 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí 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 vzplanutí u GCA ¹ (pacienti s novou GCA; 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 vzplanutí GCA ¹ (pacienti s novou GCA; 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)
Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) ² 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 ³	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

s.c. = subkutánní

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

Ve studii WA28119 byly výsledky SF-36 rozděleny na souhrnná skóre fyzické složky (physical component score, PCS) a mentální 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 podávaným jednou týdně a jednou za 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 vysazovaným prednisonem a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (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 podávaným jednou týdně a jednou za dva týdny (7,28; resp. 6,12) vyšší než u skupiny s placebem plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (2,84), ačkoliv se nejednalo o statisticky významné rozdíly ($p = 0,0252$ pro dávku jednou týdně, $p = 0,1468$ pro dávku jednou za dva týdny), a podobná jako u skupiny s placebem plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem (6,67).

Celkové hodnocení aktivity onemocnění pacientem (PGA; *Patient's Global Assessment*) bylo provedeno pomocí vizuální analogové škály (VAS) 0-100 mm. Průměrná změna PGA VAS z výchozí hodnoty na hodnotu v týdnu 52 byla nižší (odpovídající většímu zlepšení) ve skupinách s tocilizumabem podávaným jednou týdně a jednou za 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 podávaným jednou za dva týdny plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem s placebem (placebo plus 26 týdnů postupně vysazovaným prednisonem $p = 0,0059$ a placebo plus 52 týdnů postupně vysazovaným prednisonem $p = 0,0081$).

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 jednou za 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 jednou za 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

Pacienti s RA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA byla hodnocena v 5 randomizovaných, dvojité 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 jednou za čtyři týdny jako monoterapie. Ve studiích II, III a V byl tocilizumab podáván intravenózně jednou za čtyři týdny v kombinaci s MTX proti placebo a MTX. Ve studii IV byl tocilizumab podáván intravenózně jednou za čtyři týdny v dalších DMARD proti placebo a

dalšími DMARD. Primárním cílovým parametrem každé z pěti studií bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR 20 ve 24. týdnu.

Studie I hodnotila 673 pacientů, kteří nebyli v průběhu 6 měsíců 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 jednou za čtyři týdny jako monoterapie. Ve srovnávací skupině byl podáván jednou týdně 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 jednou za čtyři týdny tocilizumab v dávce 4 mg/kg 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 ACR 20 v týdnu 24. Koprímárním cílovými parametry 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 jednou za čtyři týdny tocilizumab v dávce 4 mg/kg 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 jednou za 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 jednou za čtyři týdny tocilizumab v dávce 4 mg/kg 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 výskyt odpovědi 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. Čas do nástupu 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 (*Disease Activity Score*) (DAS28) 6,5-6,8. U pacientů léčených tocilizumabem bylo v porovnání s pacienty v kontrolní 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 skóre DAS28 < 2,6 v týdnu 104 v porovnání se 48 % pacientů v týdnu 52 a 33 % pacientů ve 24. týdnu.

Ve souhrnných analýzách studií II, III a IV bylo procento pacientů dosahujících odpovědi 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 oproti skupině 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. Odpovědi ACR v klinických studiích kontrolovaných placebem/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 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 šterbiny). 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
Celkové Sharp-Genant 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 šterbiny

* $p \leq 0,0001$, 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 (*Short Form-36*) a dotazník funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy questionnaire*). 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 skóre 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 DMARD ($p < 0,0001$) v týdnu 24. Průměrné hladiny hemoglobinu vzrůstaly do týdne 2 a zůstávaly v rozmezí normálních hodnot až do týdne 24.

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

Studie VI (WA19924), 24týdenní dvojitě 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 infuzi tocilizumabu (8 mg/kg) jednou za 4 týdny a subkutánní injekci placeba jednou za 2 týdny. Pacienti v rameni s adalimumabem dostávali subkutánní injekci adalimumabu (40 mg) jednou za dva týdny a intravenózní infuzi placeba jednou za 4 týdny.

Byl zjištěn statisticky významný superiorní 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	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 respondérů 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
Odpověď ACR 20; n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Odpověď ACR 50; n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Odpověď 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 Označení non-respondér byl použit pro chybějící údaje. Multiplicita kontrolována s použitím metody dle Bonferroni-Holma

i.v. - intravenózní
s.c. - subkutánní
ADA - adalimumab
TCZ - tocilizumab

Celkový klinický profil nežádoucích účinků tocilizumabu a adalimumabu byl podobný. Podíl 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 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.

Intravenózní podání

Pacienti s RA

Ke stanovení farmakokinetiky tocilizumabu byla použita populační farmakokinetická analýza databáze složené ze 3552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze tocilizumabu v dávce 4 mg/kg nebo 8 mg/kg jednou za 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo jednou za 2 týdny po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr \pm standardní odchylka, SD) byly stanoveny odhadem pro dávku tocilizumabu 8 mg/kg podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu = $38\,000 \pm 3\,000 \text{ h} \times \mu\text{g/ml}$, 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). Kumulační poměr byl vyšší u C_{\min} (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustáleného stavu bylo dosaženo 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 $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, 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 při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace přípravku Tuyoory, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce $> 800 \text{ mg}$ již nedochází k dalšímu smysluplnému zvýšení účinnosti. Dávky vyšší než 800 mg na infuzi proto nejsou doporučeny (viz bod 4.2).

Distribuce

Centrální distribuční objem u pacientů s RA 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 tocilizumabu je pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

Poločas $t_{1/2}$ tocilizumabu závisí na koncentraci. V ustáleném stavu po podání dávky 8 mg/kg jednou za 4 týdny klesá efektivní $t_{1/2}$ s poklesem koncentrace během dávkovacího intervalu z 18 dní na 6 dní.

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se v čase nemění. Při dávkách 4 mg/kg 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 předpokládaná hodnota AUC 3,2 × a hodnota C_{min} 30 × vyšší než po dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

Pacienti s RA

Ke stanovení farmakokinetiky tocilizumabu byla použita populační farmakokinetická analýza databáze zahrnující 3 552 pacientů s RA léčených podáním dávky 162 mg tocilizumabu subkutánně jednou týdně, 162 mg subkutánně jednou za 2 týdny a 4 mg/kg nebo 8 mg/kg intravenózně jednou za 4 týdny po dobu 24 týdnů. Farmakokinetické parametry tocilizumabu se v čase nemění. U dávky 162 mg tocilizumabu podané jednou týdně byl předpokládaný průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu po 1 týdnu $7\,970 \pm 3\,432$ h \times μ g/ml, C_{min} 43,0 \pm 19,8 μ g/ml a C_{max} 49,8 \pm 21,0 μ g/ml. Kumulační 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 jednou za dva týdny byl předpokládaný průměr (\pm SD) AUC v ustáleném stavu po 2 týdnech $3\,430 \pm 2\,660$ h \times μ g/ml, C_{min} 5,7 \pm 6,8 μ g/ml a C_{max} 13,2 \pm 8,8 μ g/ml. Kumulační 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 jednou za dva týdny.

Subkutánní podání

Pacienti se sJIA

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientů se sJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 140 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností \geq 30 kg), 12 mg/kg podanou intravenózně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností $<$ 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou týdně (pacienti s tělesnou hmotností \geq 30 kg), 162 mg podanou subkutánně každých 10 dnů nebo jednou za 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 průměrné hodnoty \pm SD pro farmakokinetické parametry v ustáleném stavu po subkutánním podání pacientům se sJIA

PK parametr tocilizumabu	162 mg jednou týdně ≥ 30 kg	162 mg jednou za 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
$C_{průměr}$ ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Kumulační C_{max}	3,66	1,88
Kumulační C_{min}	4,39	3,21
Kumulační $C_{průměr}$ nebo AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = 1 týden nebo 2 týdny u dvou subkutánních režimů

Po subkutánním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 v režimu 162 mg jednou týdně i jednou za 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 až 14 dnů v režimu dávkování 162 mg jednou týdně i jednou za 2 týdny během intervalu podávání v ustáleném stavu.

Subkutánní podání

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 jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg), 10 mg/kg podanou intravenózně jednou za 4 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg), 162 mg podanou subkutánně jednou za 2 týdny (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 162 mg podanou subkutánně jednou za 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

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

PK parametr tocilizumabu	162 mg jednou za 2 týdny ≥ 30 kg	162 mg jednou za 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
$C_{průměr}$ ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Kumulační C_{max}	1,72	1,32
Kumulační C_{min}	3,58	2,08

Kumulační $C_{\text{průměr}}$ nebo AUC_{τ}^*	2,04	1,46
---	------	------

* τ = 2 týdny nebo 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 \geq 30 kg). Po subkutánním podání bylo dosaženo přibližně 90 % ustáleného stavu do týdne 12 v režimu dávkování 162 mg jednou za 2 týdny i jednou za 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 až 10 dnů u pacientů < 30 kg (162 mg subkutánně jednou za 3 týdny) a až 7 dnů u pacientů \geq 30 kg (162 mg subkutánně jednou za 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/h. Při nízkých koncentracích tocilizumabu hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po saturování nelineárního eliminačního mechanismu je při vyšších koncentracích tocilizumabu pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

Subkutánní podání

Pacienti s GCA

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

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

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní	
	162 mg jednou za 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
$C_{\text{průměr}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Kumulační C_{max}	2,18	8,88
Kumulační C_{min}	5,61	9,59
Kumulační $C_{\text{průměr}}$ nebo AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = 2 týdny nebo 1 týden 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 jednou za dva týdny. K dosažení přibližně 90 % ustáleného stavu (AUC_{τ}) došlo do týdne 14 u skupiny s dávkou jednou

za dva týdny a do týdne 17 u dávky jednou týdně.

Na základě stávající charakterizace PK byly v této populaci zjištěny o 50 % vyšší minimální koncentrace tocilizumabu v ustáleném stavu 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 jednou za 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 jednou za 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 jednou za 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 rasa

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

Výsledky PK populačních analýz u pacientů se sJIA a pJIA potvrdily, že velikost těla je jedinou kovariátou, 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. Kromě toho nebyly proliferativní léze pozorovány ani v 6měsíční studii chronické toxicity u makaků jávských, ani u myši s deficitem IL-6.

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu. Účinky na endokrinně aktivní orgány a na reprodukční orgány nebyly ve studiích chronické toxicity u makaků jávských pozorovány a reprodukční schopnosti nebyly u myši s deficitem IL-6 porušeny. Podávání tocilizumabu makakům jávským v časně gestaci nemělo přímý, ani nepřímý škodlivý efekt na březost ani embryo-fetální vývoj. Při vysoké systémové expozici ($> 100 \times$ expozice u člověka) 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 myšimi analogy nevyvolala toxicitu u juvenilních myši. Zejména nedošlo k žádné poruše skeletálního růstu, imunitních funkcí ani pohlavní zralosti.

Neklinický bezpečnostní profil tocilizumabu u makaků jávských nenaznačuje rozdíl mezi intravenózní a subkutánní cestou podání.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Valin
Methionin
Polysorbát 80 (E 433)
Koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
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

24 měsíců

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 2 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Na krabičce je nutné zaznamenat datum a čas vyjmutí balení z chladničky. Pokud bylo předplněné pero ponecháno mimo chladničku déle než 2 týdny, zlikvidujte jej. K ohřátí předplněného pera nepoužívejte vnější zdroje tepla, jako je horká voda.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pevně připojenou jehlou, obsahující 162 mg tocilizumabu, sestavené do předplněného pera. Injekční stříkačka je uzavřena pevným krytem jehly (elastomerové těsnění s polypropylenovým pouzdem) a pístovou zátkou (butylová pryž s fluororesinovým potahem).

Jedno balení obsahuje 4 předplněná pera a vícečetná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Tuyory 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 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 léčivého přípravku a ucpání jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu, musíte jej vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se po přitlačení předplněného pera na kůži modrý proužek nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí. Předplněné pero **nepoužívejte** opakovaně. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Léčivý přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až lehce nažloutlý), nebo pokud se jakákoliv část předplněného pera zdá být poškozená.

Podrobný návod k aplikaci léčivého přípravku Tuyory v předplněném peru je uveden v příbalové informaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2022/009
EU/1/26/2022/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:
Datum posledního prodloužení registrace:

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>.

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

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon Utca 20
Debrecín, 4031 Maďarsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21
Budapešť
1103 Maďarsko

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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne informační balíček pro pacienta zahrnující terapeutické indikace RA, sJIA, pJIA a GCA všem pacientům, u nichž se předpokládá používání přípravku Tuyoxy.

Informační balíček pro pacienta má obsahovat následující klíčové prvky:

- 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. Pacienti se mají poradit se svým lékařem, pokud se u nich v době plánované léčby přípravkem Tuyoxy objeví jakákoli infekce (včetně

nachlazení).

- Upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tuyory se mohou rozvinout komplikace divertikulitidy, které, pokud se neléčí, mohou být závažné. Pacienti mají okamžitě informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví známky a příznaky jako jsou bolesti břicha nebo kolikovitě bolesti spojené se změnou ve vyprazdňování stolice, nebo pokud zaznamenají přítomnost krve ve stolici. Pacient má informovat lékaře, pokud má nebo měl vředy ve střevě nebo divertikulitidu (zánět v částech tlustého střeva).
- Upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tuyory se může vyvinout závažné poškození jater. Během léčby přípravkem Tuyory bude u pacientů sledována funkce jater, a to prostřednictvím jaterních testů zaměřených na změny hladin jaterních enzymů.
- Pacienti mají ihned informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky
- jaterní toxicity zahrnující únavu, bolest břicha, bolest nebo otok v horní pravé části břicha a ikterus (zežloutnutí kůže a očí a tmavě hnědá moč).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO INJEKČNÍ LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tuyory 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 80 mg tocilizumabu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg tocilizumabu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 400 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek také obsahuje sacharózu, polysorbát 80 (E 433), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

80 mg/4 ml

1 injekční lahvička o objemu 4 ml
4 injekční lahvičky o objemu 4 ml

200 mg/10 ml

1 injekční lahvička o objemu 10 ml
4 injekční lahvičky o objemu 10 ml

400 mg/20 ml

1 injekční lahvička o objemu 20 ml
4 injekční lahvičky o objemu 20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní infuze 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

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/001	1 injekční lahvička po 4 ml
EU/1/26/2022/002	4 injekční lahvičky po 4 ml
EU/1/26/2022/003	1 injekční lahvička po 10 ml
EU/1/26/2022/004	4 injekční lahvičky po 10 ml
EU/1/26/2022/005	1 injekční lahvička po 20 ml
EU/1/26/2022/006	4 injekční lahvičky po 20 ml

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tuyory 20 mg/ml sterilní koncentrát
tocilizumab

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

i.v. infuze

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PRO PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód

Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze pro jednorázové použití.

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 2 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tuyory 162 mg stříkačka

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 (S BLUE BOXEM) - vícečetné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné 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.

QR kód

Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze pro jednorázové použití.

Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechtejte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 2 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tuyory 162 mg stříkačka

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

VNITŘNÍ KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STŘÍKAČKY (BEZ BLUE BOXU) - vícečetné balení

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněné injekční stříkačky
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód
Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze pro jednorázové použití.
Před podáním vyjměte injekční stříkačku z krabičky a ponechte 25 až 30 minut mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 2 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**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tuyory 162 mg stříkačka

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Tuyory 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,9 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód

Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze pro jednorázové použití.

Předplněné pero vyjměte z krabičky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 2 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/009

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

tuyory 162 mg pero

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 PŘEDPLNĚNÉHO PERA (S BLUE BOXEM) - vícečetné balení****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných per
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód

Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze k jednorázovému použití.
Předplněné pero vyjměte z krabíčky a ponechte jej 45 minut před aplikací při pokojové teplotě.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 2 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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tuyory 162 mg pero

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**VNITŘNÍ KRABÍČKA PŘEDPLNĚNÉHO PERA (BEZ BLUE BOXU) - vícečetné balení****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tuyory 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

Přípravek také obsahuje histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) a vodu pro injekci. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

4 předplněná pera
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně
162 mg/0,9 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód

Naskenujte pro příbalovou informaci ,nebo navštivte www.tuyoryinfo.com

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

Pouze pro jednorázové použití.
Předplněné pero vyjměte z krabičky a ponechte je 45 minut před aplikací při pokojové teplotě.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 2 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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2022/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tuyory 162 mg pero

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA / CESTY PODÁNÍ

Tuyory 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,9 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

▼ Tento léčivý 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tuyory 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tocilizumab

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.
- 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 Tuyory používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám přípravek Tuyory bude podán
3. Jak se přípravek Tuyory podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tuyory uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá

Přípravek Tuyory obsahuje léčivou látku nazývanou tocilizumab, což je protein tvořený specifickými imunitními buňkami (monoklonální protilátka), který blokuje účinek určité bílkoviny (cytokinu) nazývané interleukin-6. Tato bílkovina se podílí na zánětlivých procesech v těle a jejím blokováním se může zmírnit zánět v těle. Přípravek Tuyory napomáhá zmírňovat příznaky, jako jsou bolest a otok kloubů, a také může zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tuyory zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět běžné denní aktivity.

- **Přípravek Tuyory se používá k léčbě dospělých** se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA), autoimunitního onemocnění, pokud předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. Přípravek Tuyory se obvykle podává v kombinaci s methotrexátem. Přípravek Tuyory se však může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.
- Přípravek Tuyory se rovněž používá k léčbě dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.
- **Přípravek Tuyory se používá k léčbě dětí se sJIA.** Přípravek Tuyory 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 Tuyory se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.
- **Přípravek Tuyory se používá k léčbě dětí s pJIA.** Přípravek Tuyory se používá u dětí ve věku 2 let a starších s aktivní **juvenilní idiopatickou polyartritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek Tuyory se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.
- **Přípravek Tuyory se používá k léčbě dospělých a dětí** ve věku od 2 let a starších s těžkým nebo život ohrožujícím **syndromem 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 Tuyory 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 Vám přípravek Tuyory bude podán

Přípravek Tuyory Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte aktivní (právě probíhající), závažnou infekci (s výjimkou onemocnění covid-19).

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 Tuyory podán, se porad'te se svým lékařem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo točení hlavy, otok rtů nebo kožní vyrážka, během podávání infuze nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři**.
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud infekce máte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tuyory může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste v minulosti měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tuyory u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste v minulosti měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (zánět výčlipek v tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny stereotypu ve vyprazdňování střeva s horečkou.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tuyory používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí
- **jestliže jste byl(a) v nedávné době očkován(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 Tuyory, není-li zapotřebí okamžité zahájení léčby. Určité typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Tuyory nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tuyory 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 Tuyory sledovat.
- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tuyory 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 Tuyory se nedoporučuje používat u dětí mladších 2 let.

Pokud se u dítěte v minulosti vyskytl **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a nekontrolované dělení určitých krevních buněk), sdělte to svému lékaři. Lékař se rozhodne, zda může být přípravek Tuyory nadále podáván.

Další léčivé přípravky a přípravek Tuyory

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (nebo Vaše dítě, pokud je pacientem). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu.

Přípravek Tuyory může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používané ke snížení **zánětu**
- simvastatin nebo atorvastatin, používané ke snížení **hladin cholesterolu**
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používané k léčbě **zvýšeného krevního tlaku**
- theofylin, používaný k léčbě **astmatu**
- warfarin nebo fenpropakumon, používané **na ředění krve**
- fenytoin, používaný k léčbě **křečí**
- cyklosporin, používaný k **potlačení reakce imunitního systému** při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používané **na zmírnění úzkosti**.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek Tuyory s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA nebo pJIA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Tuyory 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 mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek Tuyory, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechejte odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek Tuyory přechází 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 pociťujete závratě, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Tuyory obsahuje sodík a polysorbát

Po naředění s 0,9% roztokem chloridu sodného připravený infuzní roztok obsahuje 230,6 mg sodíku v maximální dávce 800 mg, což odpovídá 11,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To je třeba vzít v úvahu, pokud držíte dietu s nízkým obsahem sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 5 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 200mg/10ml injekční lahvičce, 10 mg polysorbátu 80 v jedné 400mg/20ml injekční lahvičce, a 2 mg polysorbátu 80 v jedné 80mg/4ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tuyory podává

Tento přípravek je dostupný na lékařský předpis od Vašeho lékaře.

Přípravek Tuyory Vám podá **lékař nebo zdravotní sestra infuzí (kapačkou) do žíly**. Lékař nebo zdravotní sestra roztok naředí, zavedou intravenózní infuzi (do žíly) a budou Vás během léčby i po jejím ukončení sledovat.

Dospělí pacienti s RA

Obvyklá dávka přípravku Tuyory je 8 mg na kg tělesné hmotnosti. V závislosti na Vaší reakci na léčbu lékař může snížit dávku na 4 mg/kg a potom ji znovu zvýšit na 8 mg/kg, pokud to bude vhodné.

Přípravek Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Pacienti s CRS

Obvyklá dávka přípravku Tuyory je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte 30 kg nebo více. Dávka je 12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte méně než 30 kg.**

Přípravek Tuyory lze podávat samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Pacienti s onemocněním covid-19

Obvyklá dávka přípravku Tuyory je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti**. Může být třeba podat druhou dávku.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Tuyory, než mělo být

Jelikož je přípravek Tuyory podáván lékařem nebo zdravotní sestrou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš mnoho přípravku. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři.

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Tuyory

Jelikož Vám přípravek Tuyory podává lékař nebo zdravotní sestra, je nepravděpodobné, že byste vynechal(a) dávku. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže Vám přestal být podáván přípravek Tuyory

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Tuyory 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 tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Tuyory.

Možné závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, **okamžitě** to sdělte svému lékaři:

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

Alergické reakce, které se objeví během infuze nebo po podání infuze:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo točení hlavy
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Známky závažné infekce:

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

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- únava

- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Přehled dalších možných nežádoucích účinků

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, co nejdříve to sdělte svému lékaři:

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- 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 osobu z 10

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (flegmóna), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (hypersenzitivní reakce)
- 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 hladiny fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku)
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech
- vysoká hladina tuků (triacylglycerolů) v krvi
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a olupování kůže)
- závažné alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe)
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 10 000

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

Děti se sJIA

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a hrdla, průjem, snížený počet bílých krvinek a zvýšené hladiny jaterních enzymů.

Děti s pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné nežádoucím účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a hrdla, bolest hlavy, pocit na

zvracení (nauzea) a snížený 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 Tuyory uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce. Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tuyory obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.

Jedna injekční lahvička o objemu 4 ml obsahuje 80 mg tocilizumabu (20 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 10 ml obsahuje 200 mg tocilizumabu (20 mg/ml). Jedna injekční lahvička o objemu 20 ml obsahuje 400 mg tocilizumabu (20 mg/ml).

Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80 (E 433), dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH), hydroxid sodný (k úpravě pH) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Tuyory obsahuje sodík a polysorbát“).

Jak přípravek Tuyory vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tuyory je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok.

Přípravek Tuyory se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících 4 ml, 10 ml a 20 ml koncentrátu pro infuzní roztok. Velikost balení po 1 nebo 4 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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 musí být před podáváním vizuálně prohlédnuty na přítomnost pevných částic nebo na změnu barvy. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku Tuyory použijte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

Pro podávání infuze se smí používat pouze infuzní vaky z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP) nebo polyethylenu (PE).

Po naředění v injekčním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je připravený infuzní roztok fyzikálně a chemicky stabilní. Může být uchováván po dobu 50 hodin při teplotě 30 °C a po dobu až 4 týdnů v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska musí 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 doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tuyory potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tuyory (**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 převracejte 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%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tuyory potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tuyory (**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 převracejte 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%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tuyory potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tuyory (**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 převracejte 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%), který se rovná objemu koncentráту přípravku Tuyory potřebného na dávku pro pacienta. Potřebné množství koncentráту přípravku Tuyory (**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 převracejte infuzní vak, aby nedošlo k napěnění.

Přípravek Tuyory je určen pouze k jednorázovému použití.

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

▼ Tento léčivý 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tuyory 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce tocilizumab

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 Tuyory používat, a i během léčby tímto přípravkem.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tuyory používat
3. Jak se přípravek Tuyory používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tuyory uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá

Přípravek Tuyory obsahuje léčivou látku nazývanou tocilizumab, protein tvořený 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 Tuyory 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 Tuyory napomáhá zmírňovat příznaky RA, jako jsou bolest a otok kloubů, a také může zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tuyory zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět běžné denní aktivity.

Přípravek Tuyory se obvykle podává v kombinaci s jiným lékem na RA, který se nazývá methotrexát. Přípravek Tuyory se však může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát pro Vás není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou arteriitidou (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 Tuyory může zmenšit bolestivost a otok tepen 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 znovuzplanutí GCA. Přidání přípravku Tuyory 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 Tuyory se používá ke zmírnění příznaků sJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

- **děti a dospívajících od 2 let s aktivní juvenilní idiopatickou polyartritidou (pJIA).** Jedná se o zánětlivé onemocnění, které vyvolává bolest a otok jednoho nebo více kloubů.

Přípravek Tuyory se používá ke zmírnění příznaků pJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tuyory používat **Nepoužívejte přípravek Tuyory**

- jestliže jste Vy nebo dítě, o které pečujete, alergičtí na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže Vy nebo dítě, o které pečujete, máte aktivní (právě probíhající), závažnou infekci.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, sdělte to svému lékaři. Nepoužívejte přípravek Tuyory.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tuyory 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 točení hlavy, otok rtů, jazyka, obličeje, nebo svědění kůže, kopřivka nebo kožní vyrážka, během injekce nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže se u Vás vyskytly jakékoli příznaky alergické reakce po podání přípravku Tuyory, **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 infekce máte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tuyory může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste v minulosti měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tuyory u Vás lékař vyšetří známky a příznaky tuberkulózy. Pokud se příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, apatie, mírná horečka) nebo jakákoli jiná infekce objeví v průběhu léčby nebo po jejím ukončení, kontaktujte ihned svého lékaře.
- jestliže jste v minulosti měl(a) **vředy ve střevě** nebo **divertikulitidu** (zánět výchlipek v tlustém střevě), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny stereotypu ve vyprazdňování střeva s horečkou.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tuyory používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- **jestliže jste byl(a) v nedávné době očkovan(a)**, nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Tuyory. Určité typy očkovačích látek se při léčbě přípravkem Tuyory nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tuyory může přesto být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory kardiovaskulárních (srdečně cévních) onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Tuyory sledovat.
- jestliže máte středně těžkou nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, Lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tuyory 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 Tuyory ve formě injekce pro podkožní podání se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku. Přípravek Tuyory nesmí být podáván dětem se sJIA s tělesnou hmotností nižší než 10 kg.

Jestliže mělo dítě v minulosti **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a nekontrolované množení určitých krevních buněk), oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda dítě může i přesto přípravek Tuyory používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Tuyory

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (nebo Vaše dítě, pokud je pacientem). To se týká i léčivých přípravků dostupných bez lékařského předpisu.

Přípravek Tuyory může ovlivňovat způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Informujte svého lékaře, jestliže užíváte léky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek:

- methylprednisolon, dexamethason, používané ke snížení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin, používané ke snížení hladin cholesterolu
- blokátory kalciového kanálu (např. amlodipin), používané k léčbě zvýšeného krevního tlaku
- theofylin, používaný k léčbě astmatu
- warfarin nebo fenprokumon, používané na ředění krve
- fenytoin, používaný k léčbě křečí
- cyklosporin, používaný k potlačení reakce imunitního systému při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používané na zmírnění úzkosti.

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek Tuyory s jinými biologickými léčivy užívanými k léčbě RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Tuyory 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 mohou otěhotnět, musí během léčby a 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud Vám má být podán přípravek Tuyory, přestaňte kojit a poraďte se se svým lékařem. Po poslední léčbě ponechtejте odstup alespoň 3 měsíce, než začnete znovu kojit. Není známo, zda přípravek Tuyory přechází do mateřského mléka.

Rízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud pocítíte závratě, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Tuyory obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,27 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 162 mg/0,9 ml předplněné injekční stříkačce, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tuyory 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) podávaná jednou týdně.

Použití u dětí a dospívajících (ve věku od 1 roku) se sJIA

Obvyklá dávka přípravku Tuyory závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova tělesná hmotnost **nižší než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční

stříkačky) podávaná jednou za 2 týdny

- pokud je pacientova tělesná hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podávaná jednou týdně

Použití u dětí a dospívajících s pJIA (ve věku od 2 let)

Obvyklá dávka přípravku Tuyory závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- pokud je pacientova tělesná hmotnost nižší než 30 kg: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podávaná jednou za 3 týdny
- pokud je pacientova tělesná hmotnost **30 kg nebo více**: dávka je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podávaná jednou za 2 týdny.

Přípravek Tuyory se podává injekcí pod kůži (*podkožně; subkutánně*). Ze začátku Vám může injekci přípravku Tuyory podávat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař však může rozhodnout, že si můžete injekci přípravku Tuyory podat sám (sama). V tomto případě budete proškolen(a), jak si sám (sama) podat injekci přípravku Tuyory. Rodiče a pečovatelé budou proškoleni, jak podávat injekci přípravku Tuyory pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami, jako jsou například děti.

Nepoužívejte léčivý přípravek v případě, že je zakalený nebo obsahuje částice, pokud má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až slabě nažloutlý), nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

Po sejmutí krytu musí být injekce podána do **5 minut** (viz bod 5 příbalové informace).

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce sobě nebo dítěti či dospívajícímu, o které pečujete. **Podrobný „Návod k použití“ naleznete na konci této příbalové informace.**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Tuyory, než jste měl(a)

Jelikož je přípravek Tuyory podáván jednou předplněnou injekční stříkačkou, je nepravděpodobné, že by Vám ho bylo podáno příliš mnoho přípravku. 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 používat přípravek Tuyory přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání dávky podávané jednou týdně méně než 7 dnů, aplikujte si dávku v následující plánovaný den.
- Pokud uplyne od vynechání dávky, kterou si podáváte 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 Tuyory, zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže dítě nebo dospívající s pJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité používat přípravek Tuyory přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání dávky méně než 7 dnů, aplikujte dávku, jakmile si vzpomenete, a další dávku si podejte v pravidelném čase podání dávky.
- Pokud uplyne od vynechání dávky více než 7 dnů nebo si nejste jistý(á), kdy si aplikovat přípravek Tuyory, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tuyory

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Tuyory bez porady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout ještě 3 měsíce nebo později po poslední dávce přípravku Tuyory.

Možné závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři:

Tyto nežádoucí účinky jsou časté: mohou postihnout až 1 osobu z 10

Alergické reakce, které se objeví během podání nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo točení hlavy
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Známky závažné infekce:

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

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- únava
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Přehled dalších nežádoucích účinků

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, **co nejdříve** to sdělte svému lékaři:

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- 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

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 10

- plicní infekce (pneumonie, zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (flegmóna), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (hypersenzitivní reakce)
- 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 hladiny fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku)
- zarudlé, oteklé (zánětlivé) plochy v ústech
- vysoká hladina tuků (triacylglycerolů) v krvi
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny
- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a olupování kůže)
- Závažné alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe)
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 10 000

- 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, pocit na zvracení (nauzea) 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 Tuyory uchovávat

Uchovávejte tento léčivý přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce 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 2 týdnů při teplotě do 30 °C.

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

Nepoužívejte léčivý přípravek v případě, že je zakalený nebo obsahuje částice, pokud má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až slabě nažloutlý), nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat. Po odstranění krytky musí být injekce podána do **5 minut**, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a ucpání jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění krytky použita do 5 minut, musíte ji zlikvidovat vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí a musí být použita nová předplněná injekční stříkačka.

Pokud po zavedení jehly pod kůži (injekce) nemůžete stlačit píst, **musíte** tuto předplněnou injekční stříkačku **zlikvidovat** vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

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 Tuyory obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.
Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 162 mg tocilizumabu v 0,9 ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433), koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH), hydroxid sodný (k úpravě pH) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Tuyory obsahuje polysorbát“).

Jak přípravek Tuyory vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tuyory je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až slabě nažloutlý.

Přípravek Tuyory se dodává jako předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml injekčního roztoku obsahující 162 mg tocilizumabu.

Jedno balení obsahuje 4 předplněné injekční stříkačky, vícečetná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť
Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné a aktualizované informace o tomto přípravku a nejnovější schválené edukační materiály pro pacienty jsou také k dispozici po naskenování QR kódu uvedeného níže nebo na krabičce pomocí chytrého telefonu. Stejně informace jsou k dispozici také na následující webové adrese: www.tuyoryinfo.com

QR kód

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

Co potřebujete vědět, abyste bezpečně použil(a) přípravek Tuyory v předplněné injekční stříkačce?

Je důležité, abyste si přečetl(a) návod k použití, porozuměl(a) mu a postupoval(a) podle něho, abyste Vy nebo Váš pečovatel používali předplněnou injekční stříkačku přípravku Tuyory správně. Tyto pokyny nenahrazují nácvik za pomoci zdravotnického pracovníka. Zdravotnický pracovník Vám ukáže, jak si připravit a správně podat injekci předtím, než poprvé použijete injekční stříkačku přípravku Tuyory. Pokud máte jakékoli otázky, zeptejte se zdravotnického pracovníka. Nepokoušejte se podat si injekci, dokud si nebudete jistý(á), že jste pochopil(a), jak máte injekční stříkačku přípravku Tuyory použít.

Přečtěte si také, prosím, příbalovou informaci, která je součástí balení předplněné injekční stříkačky přípravku Tuyory, jsou zde důležité informace, které musíte znát o tomto léčivém přípravku. Je důležité zůstat v péči zdravotnického pracovníka během používání přípravku Tuyory.

Aby se minimalizovalo riziko náhodného poranění jehlou, je předplněná injekční stříkačka Tuyory vybavena průhledným automatickým chráničem jehly. Chránič jehly se aktivuje automaticky po podání injekce.

Důležité informace:

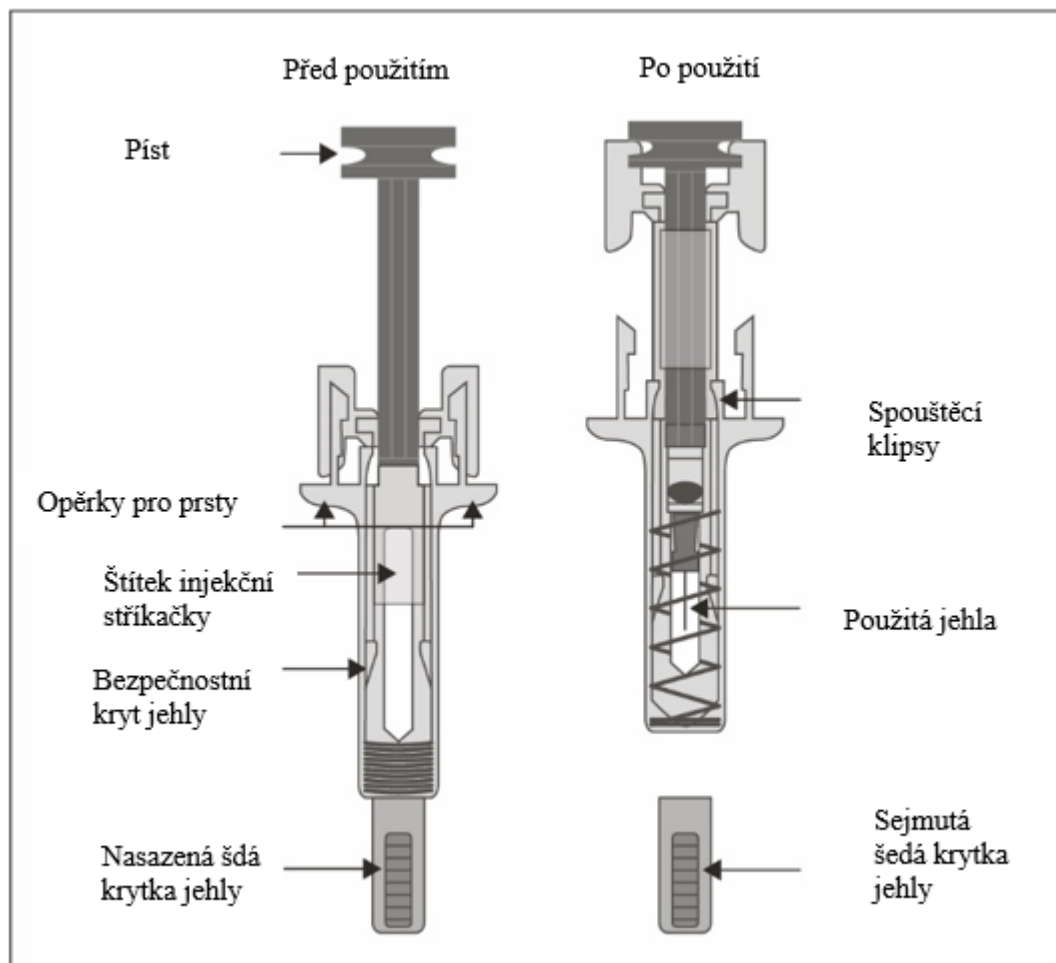
- **Nepokoušejte se aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce např. dotykem spouštěcích klipsů. Dojde k jejímu zablokování a znemožní se podání injekce.**
- **Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud se zdá být poškozená.**
- **Nepoužívejte tento léčivý přípravek, pokud je zakalený, zamlžený, má změněnou barvu nebo obsahuje částice.**
- **Nikdy se nesnažte rozebrat injekční stříkačku.**
- **Neodstraňujte krytku jehly, dokud nejste připraven(a) k podání injekce.**
- **Nepodávejte si injekci přes oblečení pokrývající pokožku.**
- **Nikdy nepoužívejte opakovaně stejnou injekční stříkačku.**

Uchovávání

Injekční stříkačku přípravku Tuyory, stejně jako všechny léčivé přípravky, uchovávejte mimo dohled a dosah dětí. Uchovávejte vždy injekční stříkačku v chladničce při teplotě 2 °C – 8 °C. Po vyjmutí z chladničky může být předplněná injekční stříkačka uchovávána až po dobu 2 týdnů při teplotě do 30 °C. Předplněná injekční stříkačka musí být vždy uchovávána v krabičce.

Injekční stříkačku chraňte před mrazem a světlem. Injekční stříkačky uchovávejte na suchém místě.

Součásti předplněné injekční stříkačky (viz obrázek A) Obrázek A



K podání injekce potřebujete následující:

Balení obsahuje:

- Předplněnou injekční stříkačku

Balení neobsahuje:

- Tampon napuštěný alkoholem
- Sterilní vatový tampon nebo gázu
- Nádobu odolnou proti propíchnutí nebo nádobu na ostré předměty pro bezpečnou likvidaci krytky jehly a použité předplněné injekční stříkačky

Připravte si místo pro všechny pomůcky nutné k podání injekce:

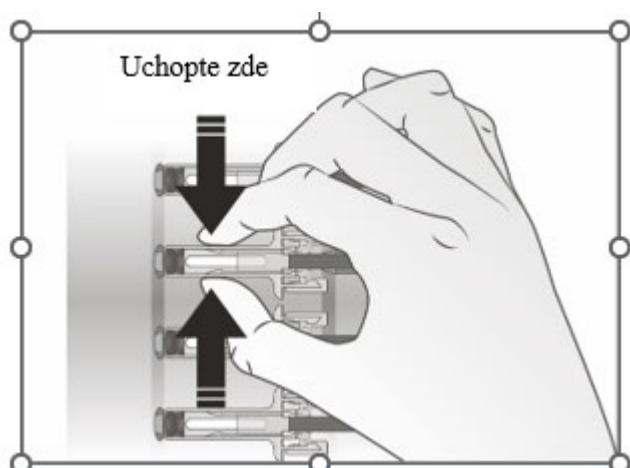
- **Najděte si dobře osvětlenou, čistou a rovnou plochu, např. stůl**

Krok 1: Vizuálně zkontrolujte injekční stříkačku

- Vyjměte krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku z chladničky.
- Pokud otevíráte krabičku poprvé, zkontrolujte, zda je správně uzavřena. Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud se zdá, že krabička již byla otevřena.
- Otevřete krabičku.
- Uchopte předplněnou injekční stříkačku za bezpečnostní kryt a vyjměte ji z krabičky (**viz obrázek B**).
 - Předplněnou injekční stříkačku neberte za píst.
 - Předplněnou injekční stříkačku neberte za krytku jehly.

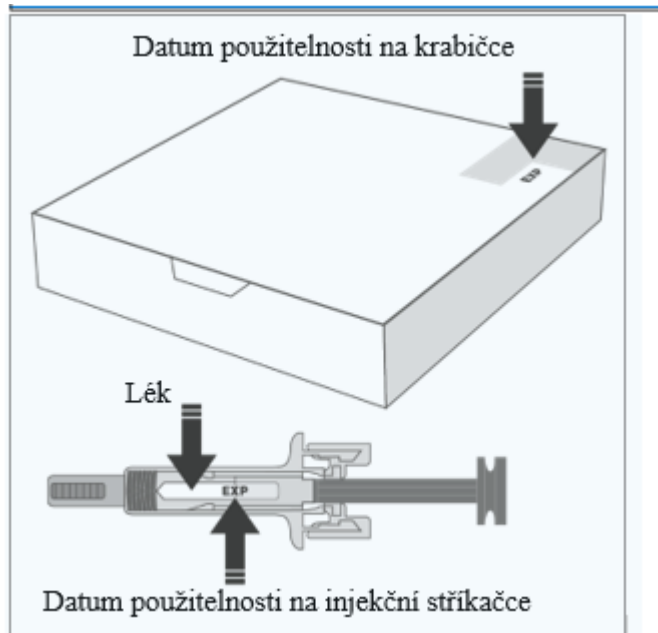
- Nedotýkejte se spouštěcích klipsů na injekční stříkačce, protože by mohlo dojít k poškození injekční stříkačky.

Obrázek B



- Vizualně zkontrolujte injekční stříkačku, stejně tak jako léčivý přípravek uvnitř injekční stříkačky. Je důležité se ujistit, že daná injekční stříkačka a léčivý přípravek se mohou bezpečně použít.
- Zkontrolujte dobu použitelnosti na krabici a na štítku injekční stříkačky (**viz obrázek C**), abyste se ujistil(a), že doba použitelnosti neuplynula. Nepoužívejte injekční stříkačku, pokud doba použitelnosti již uplynula. Je důležité se ujistit, že daná injekční stříkačka a léčivý přípravek se mohou bezpečně použít.

Obrázek C



Injekční stříkačku zlikvidujte a nepoužívejte ji, jestliže:

- přípravek je zakalený
- přípravek obsahuje částice
- přípravek má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až slabě nažloutlý)
- kterákoli část injekční stříkačky se zdá být poškozená

Krok 2: Ponechejte injekční stříkačku mimo chladničku, až dosáhne pokojové teploty

- Neodstraňujte krytku jehly injekční stříkačky až do kroku 5. Předčasné odstranění krytky jehly

může způsobit vysychání léčivého přípravku a ucpání jehly.

- Injekční stříkačku položte na čistou, rovnou plochu a ponechte injekční stříkačku 25-30 minut při pokojové teplotě (18 °C – 28 °C), aby se ohřála. Pokud nenecháte injekční stříkačku ohřát na pokojovou teplotu, podání injekce by mohlo být nepříjemné a může to ztížit stlačení pístu.
- Neohřívejte injekční stříkačku jiným způsobem.

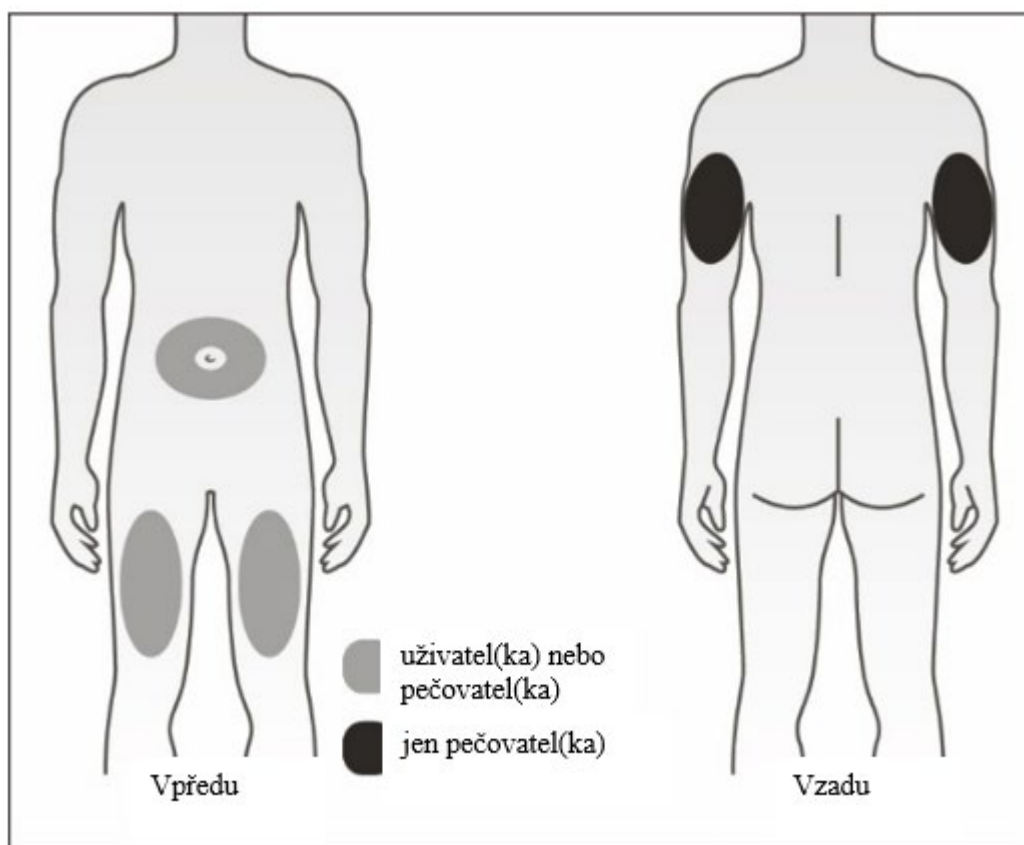
Krok 3: Umyjte si ruce

- Umyjte si ruce za použití mýdla a vody.

Krok 4: Vyberte a připravte si místo pro injekci

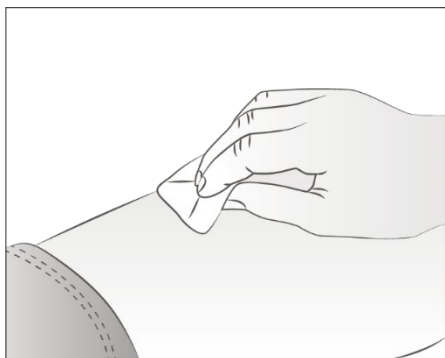
- Doporučená místa vpichu injekce jsou přední strana stehna uprostřed a spodní část břicha pod pupkem, s výjimkou 5 cm oblasti přímo kolem pupku (**viz obrázek D**).
- Pokud Vám injekci podává pečovatel, injekce Vám může být podána také do vnější oblasti horní části paží (**viz obrázek D**).

Obrázek D



- Použijte odlišné místo pokaždé, když si podáváte injekci, minimálně 3 cm od oblasti podání předchozí injekce.
- Nepodávejte injekci do oblastí, které mohou být podrážděné od opasku nebo lemu oblečení v oblasti pasu. Nepodávejte injekci do mateřských znamének, jizev, modřin nebo do míst, kde je kůže citlivá, začervenalá, ztvrdlá nebo porušená.
- Očistěte vybrané místo podání injekce za použití tamponu napuštěného alkoholem (**viz obrázek E**), z důvodu snížení rizika infekce.
- Nechte pokožku oschnout po dobu přibližně 10 vteřin.
- Ujistěte se, že se už nedotknete očištěného místa až do podání injekce. Očištěnou oblast neovívejte ani na ni nefoukejte.,

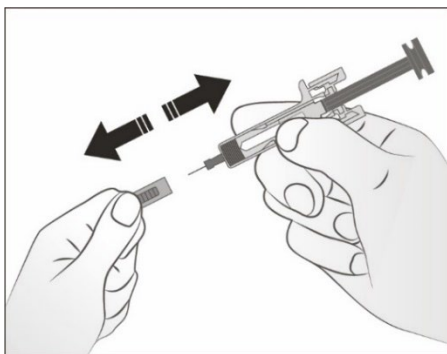
Obrázek E



Krok 5: Odstraňte krytku jehly

- Nedržte injekční stříkačku za píst při odstraňování krytky jehly.
- Držte tělo injekční stříkačky pevně jednou rukou a stáhněte krytku jehly druhou rukou (**viz obrázek F**). Pokud se Vám nepodaří krytku jehly odstranit, požádejte o pomoc svého pečovatele nebo se obraťte na zdravotnického pracovníka.

Obrázek F



- Nedotýkejte se jehly ani nedovolte, aby se dotkla jakéhokoliv povrchu.
- Na konci jehly můžete zpozorovat kapku tekutiny. To je normální.
- Krytku jehly vyhoďte do nádoby odolné proti propíchnutí nebo nádoby na ostré předměty.

POZNÁMKA: Jakmile je krytka jehly odstraněna, injekční stříkačka musí být použita okamžitě.

- Pokud není použita do 5 minut po odstranění krytky, musí se injekční stříkačka zlikvidovat vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí nebo do nádoby na ostré předměty a musí být použita nová injekční stříkačka. Pokud je krytka jehly odstraněna déle než 5 minut, může být podání injekce obtížnější, stejně tak může dojít k vysychání léčivého přípravku a ucpání jehly.
- Nikdy znovu nenasazujte krytku jehly po jejím odstranění.

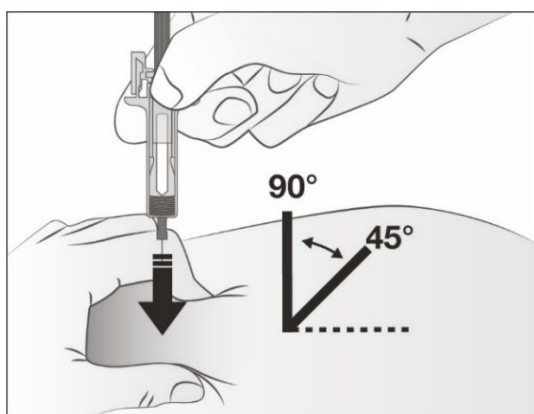
Krok 6: Aplikujte injekci

- Injekční stříkačku držte pohodlně ve své ruce.
- Abyste jehlu správně zavedli pod kůži, stiskněte kožní záhyb na očištěném místě pro injekci volnou rukou (**viz obrázek G**). Stisknutí kůže je důležité, abyste si byl(a) jistý(á), že jste si injekci podal(a) pod kůži (do tukové tkáně) a ne hlouběji (do svalu). Injekce do svalu by mohla být nepříjemná.

Obrázek G



Obrázek H

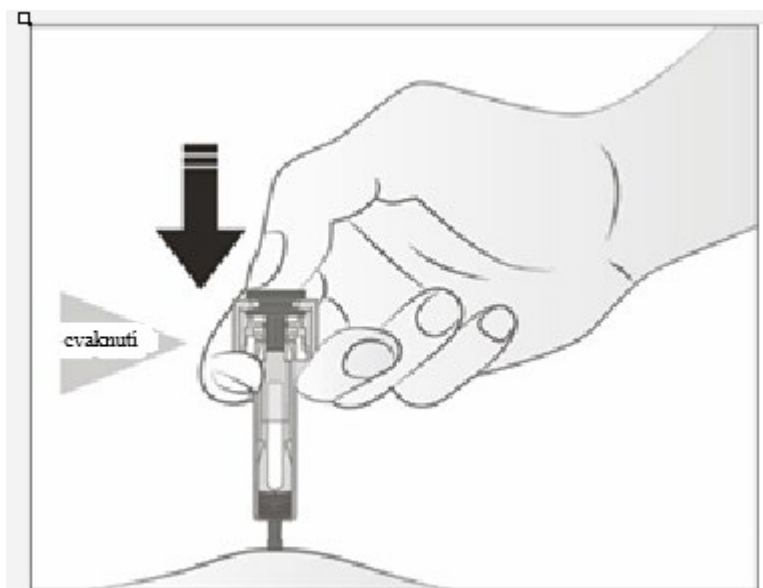


- Celou jehlu zaveďte do stisknuté kůže pod úhlem 45° až 90° rychlým a jistým pohybem (**viz obrázek H**).
- Nedržte ani nestlačujte píst během zavádění jehly pod kůži.

Správně zvolený úhel je důležitý, abyste si byl(a) jistý(á), že jste si léčivý přípravek podal(a) pod kůži (do tukové tkáně), v opačném případě injekce může být bolestivá a léčivý přípravek nemusí mít správný účinek.

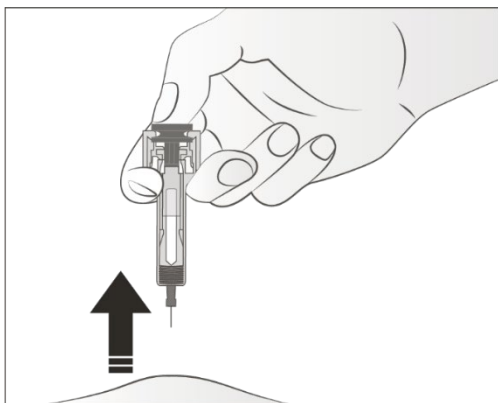
- Poté injekční stříkačku držte v této pozici a uvolněte stisknutou kůži.
- Pomalu aplikujte veškerý léčivý přípravek jemným stlačením pístu směrem dolů až nadoraz, dokud neucítíte nebo neuslyšíte „cvaknutí“ (**viz obrázek I**).
- Píst musíte stlačit celý dolů až nadoraz, abyste zajistil(a), že dostanete plnou dávku léčivého přípravku a aby byly spouštěcí klipsy zcela vytlačeny do stran. Jestliže píst není úplně stlačen, chránič jehly nebude vysunut, aby zakryl jehlu po jejím vytažení. Pokud jehla není bezpečně zakryta, postupujte opatrně a injekční stříkačku vyhodte do nádoby odolné proti propíchnutí, abyste se o jehlu neporanil(a).

Obrázek I



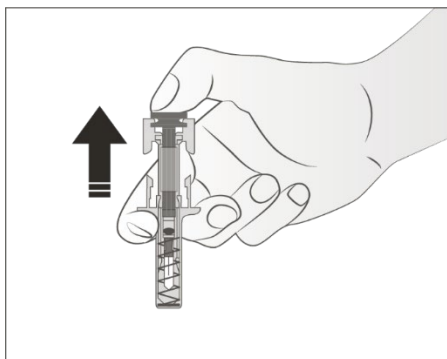
- Jakmile je celý píst stlačen dolů až nadoraz, stále ho přidržujte stlačený, abyste zajistil(a), že je aplikován veškerý léčivý přípravek, než jehlu vytáhnete z kůže.
- Jehlu vytáhněte z kůže pod stejným úhlem, jako jste ji zavedl(a), a nepovolujte přitom tlak na píst (**viz obrázek J**).
- Pokud po zavedení jehly pod kůži (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat vyhozením do nádoby odolné proti propíchnutí a použít novou předplněnou injekční stříkačku (znovu začnete krokem 2). Pokud budou problémy přetrvávat, kontaktujte svého lékaře.

Obrázek J



- Jakmile je jehla zcela vytažena z kůže, můžete píst uvolnit, čímž se jehla zakryje chráničem jehly (**viz obrázek K**).

Obrázek K

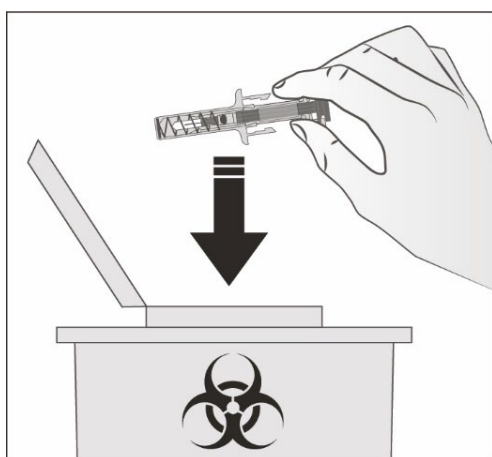


- Pokud uvidíte kapky krve na místě vpichu injekce, můžete přitlačit vatový tampon nebo gázu na místo vpichu injekce po dobu přibližně 10 vteřin.
- Místo vpichu injekce netřete.
- Zapište si datum, čas a konkrétní místo na těle, kam jste si injekci aplikovali. Může být také užitečné zapsat si jakékoli dotazy nebo obavy týkající se injekce, abyste se na ně mohli zeptat svého lékaře.

Krok 7: Zlikvidujte injekční stříkačku

- Nesnažte se nasadit krytku na injekční stříkačku.
- Vyhoďte použité injekční stříkačky do nádoby odolné proti propíchnutí nebo nádoby na ostré předměty. Zeptejte se zdravotnického pracovníka nebo lékárníka, kde můžete získat nádobu na ostré předměty nebo jaký typ nádoby odolné proti propíchnutí můžete použít, pokud žádnou nemáte, abyste bezpečně zlikvidoval(a) použité injekční stříkačky (**viz obrázek L**).

Obrázek L



Ověřte si u zdravotnického pracovníka instrukce, jak správně zlikvidovat použité injekční stříkačky. Mohou existovat místní nebo státní nařízení o tom, jak likvidovat použité injekční stříkačky.

Nevyhazujte použité injekční stříkačky ani nádobu odolnou proti propíchnutí do domácího odpadu a nerecyklujte je.

- Zlikvidujte plnou nádobu dle instrukcí zdravotnického pracovníka nebo lékárníka.
- Uchovávejte nádobu odolnou proti propíchnutí vždy mimo dohled a dosah dětí.

Doporučení pacientům týkající se reakce přecitlivělosti (také známá jako anafylaxe, je-li závažná)

Pokud se u Vás rozvinou příznaky kdykoli během nebo po podání injekce přípravku Tuyory, jako např. kožní vyrážka, svědění, třesavka, otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, bolest na hrudi, dušnost, obtíže s dýcháním nebo polykáním nebo pocit závratě nebo na omdlení, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Doporučení pacientům týkající se včasného rozpoznání a léčby ke snížení rizika závažných infekcí

Dávejte si pozor na první známky infekce, jako jsou:

- bolest celého těla, horečka, třesavka
- kašel, hrudní diskomfort/tíseň na hrudi, dušnost
- zarudnutí, horkost, neobvyklé otoky kůže nebo kloubů
- bolest v oblasti břicha/citlivost a/nebo změna ve vyprazdňování stolice

Obraťte se na svého lékaře a vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc, pokud si myslíte, že by mohlo jít o rozvoj infekce.

Pokud máte jakékoli obavy nebo dotazy týkající se Vaší injekční stříkačky, obraťte se na zdravotnického pracovníka nebo lékárníka o pomoc.

▼ Tento léčivý 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.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tuyory 162 mg injekční roztok v předplněném peru tocilizumab

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.

Spolu s příbalovou informací dostanete **kartu pacienta** s důležitými bezpečnostními informacemi, kterým musíte věnovat pozornost před začátkem i během léčby přípravkem Tuyory.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tuyory používat
3. Jak se přípravek Tuyory používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tuyory uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tuyory a k čemu se používá

Přípravek Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory pomáhá zmírňovat příznaky, jako je bolest a otok kloubů, a může zlepšit Vaši schopnost vykonávat každodenní činnosti. Přípravek Tuyory prokazatelně zpomaluje poškozování chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost vykonávat běžné denní aktivity.

Přípravek Tuyory se obvykle podává v kombinaci s dalším přípravkem k léčbě RA, methotrexátem. Přípravek Tuyory se ale může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát není vhodný.

- **dospělých s obrovskobuněčnou arteriitidou (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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory 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 Tuyory se používá ke zmírnění příznaků pJIA. Lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samostatně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tuyory používat

Nepoužívejte přípravek Tuyory:

- jestliže jste alergický(á) nebo dítě, o které pečujete, je alergické na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
 - jestliže máte nebo dítě, o které pečujete, má aktivní, závažnou infekci.
- Pokud se Vás cokoli z toho týká, oznamte to lékaři. Přípravek Tuyory nepoužívejte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tuyory 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 točení hlavy, 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 Tuyory 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 máte často infekce. Okamžitě se obraťte na lékaře, pokud se nebudete cítit dobře. Přípravek Tuyory může omezit schopnost organismu bránit se infekcím a může zhoršit stávající infekci nebo zvýšit náchylnost k novým infekcím.
- Jestliže jste v minulosti měl(a) **tuberkulózu**, oznamte to lékaři. Lékař u Vás před nasazením přípravku Tuyory zkontroluje projevy a příznaky tuberkulózy. Pokud se u Vás během léčby nebo po léčbě vyskytnou příznaky tuberkulózy (přetrvávající kašel, úbytek tělesné hmotnosti, netečnost, mírná horečka) nebo jakékoliv jiné infekce, okamžitě to oznamte lékaři.
- Jestliže jste v minulosti měl(a) **vředy ve střevech** nebo **divertikulitidu** (zánět výchlipek v tlustém střevě), oznamte to lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny stereotypu ve vyprazdňování střeva s horečkou.
- Jestliže máte **onemocnění jater**, oznamte to lékaři. Lékař Vám může před použitím přípravku Tuyory 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 Tuyory. Některé typy očkovacích látek se při léčbě přípravkem Tuyory nemají používat.
- Jestliže máte **nádorové onemocnění**, oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda přesto můžete přípravek Tuyory 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 Tuyory sledovat.
- Jestliže máte středně těžkou až těžkou **poruchu funkce ledvin**, lékař Vás bude sledovat.
- Jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před nasazením přípravku Tuyory 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 Tuyoory předplněné pero se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let.

Přípravek Tuyoory nesmí být podáván dětem se sJIA s tělesnou hmotností do 10 kg.

Jestliže mělo dítě v minulosti **syndrom aktivace makrofágů** (aktivace a nekontrolované množení určitých krevních buněk), oznamte to lékaři. Lékař rozhodne, zda dítě může i přesto přípravek Tuyoory používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Tuyoory

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat (nebo Vaše dítě, pokud je pacientem). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu.

Přípravek Tuyoory může ovlivnit účinky některých léků, a může být proto zapotřebí upravit jejich dávkování. Jestliže užíváte léky s obsahem kterékoli z následujících léčivých látek, **oznamte to lékaři**:

- methylprednisolon, dexamethason, používané k potlačení zánětu
- simvastatin nebo atorvastatin, používané ke snížení hladiny cholesterolu
- blokátory vápníkových kanálů (např. amlodipin), používané k léčbě vysokého krevního tlaku
- theofylin, používaný k léčbě astmatu
- warfarin nebo fenprokumon, používané na ředění krve
- fenytoin, používaný k léčbě záchvatů křečí
- cyklosporin, používaný k potlačení imunitní reakce při transplantaci orgánů
- benzodiazepiny (např. temazepam), používané k léčbě úzkosti

Vzhledem k nedostatku klinických zkušeností se nedoporučuje používat přípravek Tuyoory s jinými přípravky k biologické léčbě RA, sJIA, pJIA nebo GCA.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Tuyoory se nemá během těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě po dobu 3 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Pokud Vám má být nasazen přípravek Tuyoory, přestaňte kojít a porad'te se s lékařem.

V kojení můžete pokračovat s odstupem nejméně 3 měsíců po poslední dávce. Není známo, zda přípravek Tuyoory přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek může způsobit závrať. Jestliže pocít'ujete závrať, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Tuyoory obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,27 mg polysorbátu 80 v jednom 162mg/0,9ml předplněném peru, což odpovídá 0,3 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tuyoory používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), porad'te 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.

Použití u dospívajících se sJIA (ve věku od 12 let)

Obvyklá dávka přípravku Tuyoory 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.

Použití u dospívajících s pJIA (ve věku od 12 let)

Obvyklá dávka přípravku Tuyory 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 Tuyory se aplikuje podkožní (*subkutánní*) injekcí. Na začátku Vám může přípravek Tuyory aplikovat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař ale může rozhodnout, že si můžete přípravek Tuyory aplikovat sám (sama). V tom případě budete poučen(a), jak si máte přípravek Tuyory aplikovat. Rodiče a pečovatelé budou proškoleni, jak podávat injekci přípravku Tuyory pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami, jako jsou děti.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až lehce nažloutlý) nebo pokud se jakákoliv část předplněného pera zdá být poškozená.

Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během **3 minut** (viz bod 5 příbalové informace). 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 použil(a) více přípravku Tuyory, než jste měl(a)

Přípravek Tuyory 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 používat přípravek Tuyory přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Jestliže přípravek Tuyory používáte 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 Tuyory používáte jednou za 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 Tuyory používáte jednou týdně anebo jednou za dva týdny a některou dávku vynecháte, ale zjistíte to po více než 7 dnech, anebo jestliže si nejste jistý(á), kdy máte přípravek Tuyory aplikovat, obraťte se na lékaře nebo lékárníka.

Jestliže dospívající s pJIA vynechá nebo si zapomene podat dávku

Je velmi důležité používat přípravek Tuyory 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 Tuyory, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tuyory

Bez porady s lékařem přípravek Tuyory nevysazujte.

Máte-li jakékoliv další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i 3 měsíce nebo později po poslední dávce přípravku Tuyory.

Možné závažné nežádoucí účinky:

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli z těchto nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte svému lékaři:

Tyto nežádoucí účinky jsou časté, mohou postihnout až 1 osobu z 10

Alergické reakce, které se objeví během nebo po podání injekce:

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo točení hlavy
- vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje

Známky závažných infekcí:

- horečka a zimnice
- puchýře v ústech nebo na kůži
- bolest žaludku

Známky a příznaky jaterní toxicity:

Tyto nežádoucí účinky jsou vzácné: mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- utahanost
- bolest břicha
- žloutenka (zežloutnutí kůže nebo očí)

Přehled dalších nežádoucích účinků

Pokud zaznamenáte kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků, **co nejdříve** informujte lékaře:

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- 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 postihnout až 1 osobu z 10

- plicní infekce (pneumonie)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary v ústech (herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (flegmóna), někdy s horečkou a zimnicí
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (z přecitlivělosti)
- 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 hladiny fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu ze 100

- divertikulitida (horečka, pocit na zvracení, průjem, zácpa, bolest žaludku)
- zarudlé oteklé oblasti v ústech
- vysoká hodnota tuku v krvi (triacylglyceroly)
- žaludeční vřed
- ledvinové kameny

- snížená funkce štítné žlázy

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 1 000

- Stevensův-Johnsonův syndrom (kožní vyrážka, která může vést k závažným puchýřům a olupování kůže)
- Závažné alergické reakce vedoucí k úmrtí (anafylaxe)
- zánět jater (hepatitida), žloutenka

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 osobu z 10 000

- 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 nežádoucím účinkům, 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 snížený 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 Tuyoory uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku předplněného pera a krabičce 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 předplněné pero uchováváno až po dobu 2 týdnů při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte předplněná pera v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Přípravek nepoužívejte, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, má změněnou barvu (tj. není bezbarvý až lehce nažloutlý), nebo pokud se jakákoliv část předplněného pera zdá být poškozená.

S perem se nesmí třepat. Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována během **3 minut**, aby se zabránilo vysychání léku a ucpaní jehly. Pokud předplněné pero není použito během 3 minut po sejmutí krytu jehly, musíte jej vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí a použít nové předplněné pero.

Pokud se po přitlačení předplněného pera proti kůži modrý proužek nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nádoby odolné proti propíchnutí. Předplněné pero **nepoužívejte** opakovaně. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tuyoory obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.

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

- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, valin, methionin, polysorbát 80 (E 433) dihydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, koncentrovaná kyselina fosforečná (k úpravě pH), hydroxid sodný (k úpravě pH) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek Tuyoory obsahuje polysorbát“).

Jak přípravek Tuyoory vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tuyory je injekční roztok. Roztok je bezbarvý až nažloutlý.
Přípravek Tuyory se dodává v předplněném peru s 0,9 ml injekčního roztoku obsahujícího 162 mg toclizumabu.

Jedno balení obsahuje 4 předplněná pera a vícečetná balení obsahují 12 (3 balení po 4) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné a aktualizované informace o tomto přípravku a nejnovější schválené edukační materiály pro pacienty jsou také k dispozici po naskenování QR kódu uvedeného níže nebo na krabičce pomocí chytrého telefonu. Stejné informace jsou k dispozici také na následující webové adrese: www.tuyoryinfo.com

QR kód

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

Co potřebujete vědět k bezpečnému použití předplněného pera s přípravkem Tuyoxy?

Před prvním použitím a po každém novém předpisu předplněného pera s přípravkem Tuyoxy si přečtěte příložený návod k použití a řiďte se jím. Před prvním použitím předplněného pera s přípravkem Tuyoxy požádejte lékaře nebo zdravotní sestru, aby Vám ukázal(a), jak máte injekci správně aplikovat.

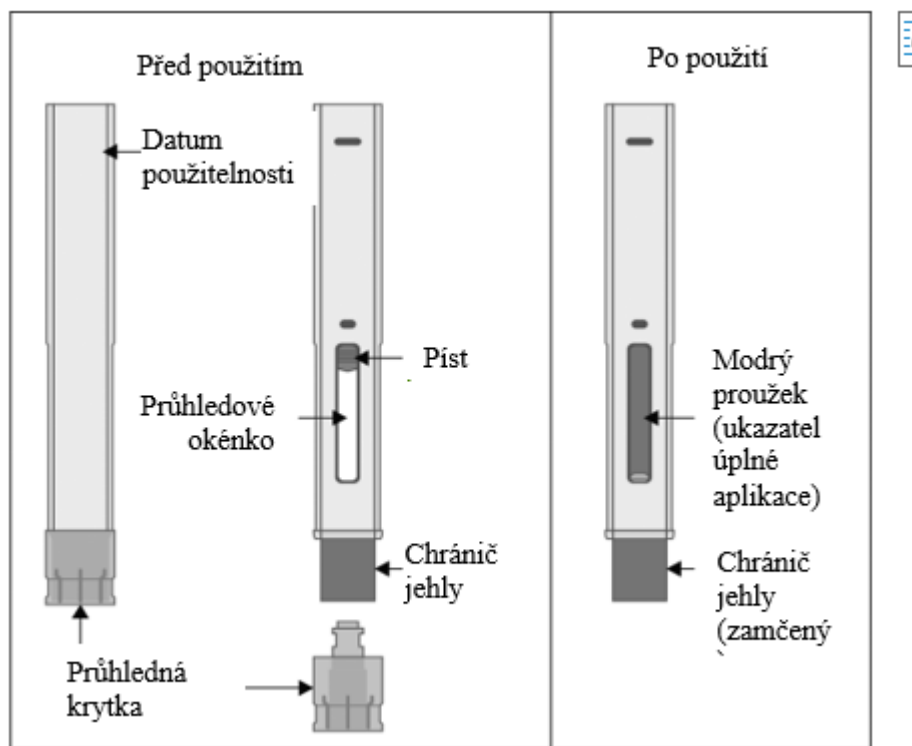
Upozornění: Nepoužitá předplněná pera uchovávejte v původní krabičce v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C. **Chraňte před mrazem.** Po vyjmutí z chladničky může být předplněné pero uchováváno až po dobu 2 týdnů při teplotě do 30 °C.

Předplněné pero vždy uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

- **Neodstraňujte krytku předplněného pera, dokud nejste připraven(a) k aplikaci přípravku Tuyoxy.**
- **Nikdy se nesnažte předplněné pero rozebírat.**
- **Předplněné pero nepoužívejte opakovaně.**
- **Neaplikujte injekci přes oblečení.**
- **Nenechávejte předplněné pero bez dozoru.**
- **Uchovávejte přípravek mimo dosah dětí.**

Součástí předplněného pera s přípravkem Tuyoxy (viz obrázek A).

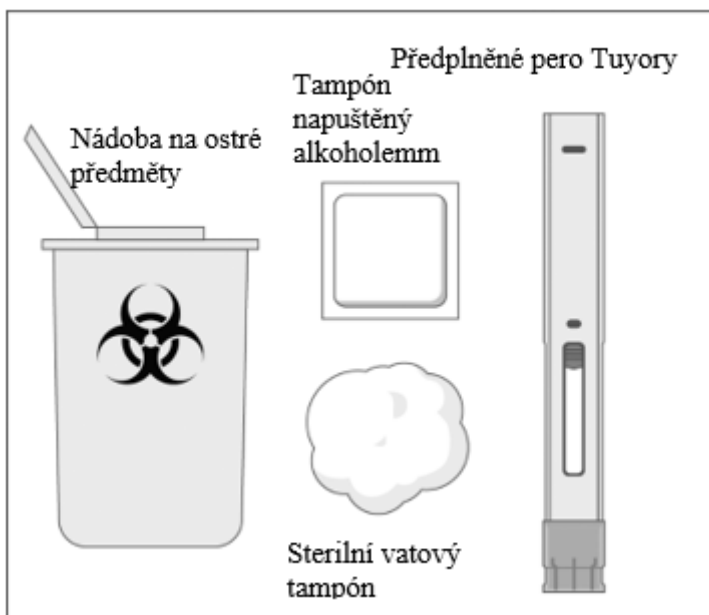
Obrázek A



Pomůcky k aplikaci injekce pomocí předplněného pera s přípravkem Tuyoxy (viz obrázek B):

- 1 předplněné pero s přípravkem Tuyoxy
- 1 tampón napuštěný alkoholem
- 1 sterilní vatový tampon nebo gáza
- 1 nádoba odolná proti propíchnutí nebo nádoba na ostré předměty k bezpečné likvidaci krytu předplněného pera a použitého předplněného pera (viz 4. krok „Likvidace předplněného pera“)

Obrázek B

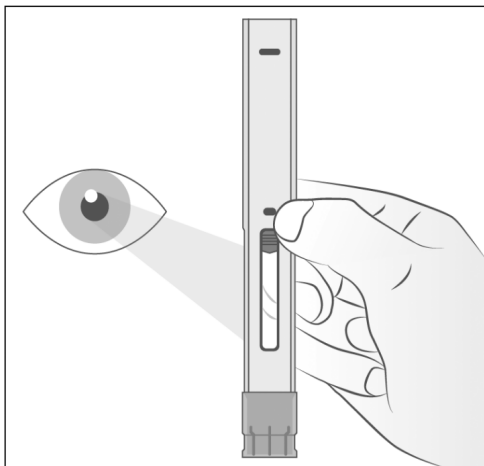


1. krok. Příprava k aplikaci přípravku Tuyo

Najděte si příjemné místo s čistou, rovnou pracovní plochou.

- Vyjměte balení s předplněným perem z chladničky.
- Pokud balení otevíráte poprvé, zkontrolujte, zda je řádně uzavřeno. Pokud se zdá, že balení již bylo otevřeno, předplněné pero **nepoužívejte**.
- Zkontrolujte, zda balení s předplněným perem není poškozeno. Pokud se zdá, že balení je poškozeno, předplněné pero s přípravkem Tuyo **nepoužívejte**.
- **Zkontrolujte datum použitelnosti vyznačené na krabičce předplněného pera.** Po uplynutí doby použitelnosti předplněné pero **nepoužívejte**, nemusí to být bezpečné.
- Otevřete krabičku a vyjměte z ní jedno předplněné pero s přípravkem Tuyo k jednorázovému použití.
- Všechna zbývající předplněná pera v krabičce uložte zpět do chladničky.
- **Zkontrolujte datum použitelnosti vyznačené na předplněném peru s přípravkem Tuyo (viz obrázek A).** Po uplynutí doby použitelnosti předplněné pero nepoužívejte, nemusí to být bezpečné. Předplněné pero po uplynutí doby použitelnosti bezpečně zlikvidujte do nádoby na ostré předměty a použijte nové předplněné pero.
- **Zkontrolujte, zda není předplněné pero poškozené.** Pokud se zdá, že je předplněné pero poškozené, nebo pokud jste předplněné pero neúmyslně upustil(a), nepoužívejte je.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud krytka chybí nebo není pevně nasazená.
- Položte předplněné pero na čistou, rovnou plochu a nechte jej 45 minut ležet při pokojové teplotě, aby se ohřálo. Aplikace injekce z předplněného pera, které se neohřálo na pokojovou teplotu, by byla nepříjemná a mohla by trvat déle.
- Ohřívání nijak **neurychlujte**, např. ohřevem v mikrovlnné troubě nebo ponořením předplněného pera do teplé vody.
- **Nenechávejte** předplněné pero ohřát na přímém slunci.
- **Během** ohřívání předplněného pera s přípravkem Tuyo na pokojovou teplotu **nesnímejte krytku**.
- Uchopte předplněné pero s přípravkem Tuyo krytkou směřující dolů (viz obrázek C).

Obrázek C



- Podívejte se na průhledové okénko pera. Zkontrolujte roztok v předplněném peru s přípravkem Tuyory (**viz obrázek C**). Má být čirý a bezbarvý až nažloutlý. Pokud je roztok zakalený, má změněnou barvu nebo obsahuje jakékoliv shluky nebo pevné částice, přípravek Tuyory **neaplikujte**. Předplněné pero bezpečně zlikvidujte do nádoby na ostré předměty a použijte nové předplněné pero.
- Důkladně si umyjte ruce vodou s mýdlem.

2. krok. Výběr a příprava místa vpichu

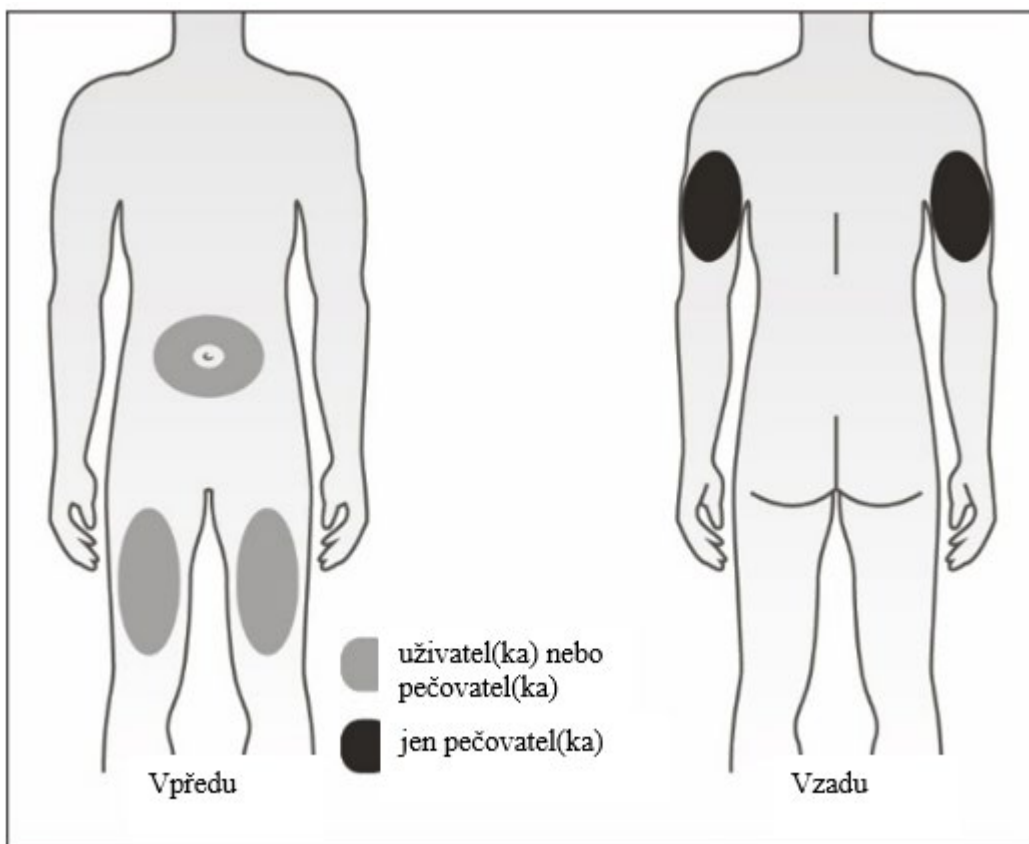
Výběr místa vpichu

- Doporučenými místy vpichu je přední část stehna nebo břicho kromě oblasti 5 cm kolem pupku (**viz obrázek D**).
- Pokud injekci aplikuje pečovatel, použít lze i vnější část paže. Nesnažte se aplikovat injekci do paže sám (sama) (**viz obrázek D**).

Obměna místa vpichu

- Ke každé nové injekci zvolte jiné místo vpichu v oblasti nejméně 2,5 cm od místa předchozí injekce. Injekci neaplikujte do znamének, jizev, modřin nebo do míst, kde je kůže citlivá, zarudlá, ztvrdlá nebo porušená.

Obrázek D



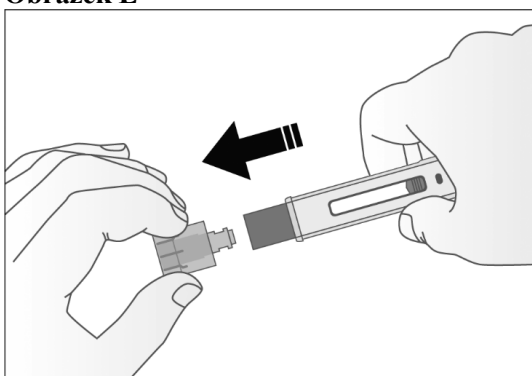
Příprava místa vpichu

- Krouživým pohybem otřete místo vpichu tampónem s alkoholem a nechte jej přirozeně oschnout, aby se snížila pravděpodobnost infekce. Před injekcí už se očištěného místa **nedotýkejte**.
- Očištěné místo **neovívejte** ani na něj **nefoukejte**.

3. krok. Aplikace injekce přípravku Tuyory

- Uchopte předplněné pero s přípravkem Tuyory pevně do jedné ruky. Druhou rukou pevně sejměte krytku (**viz obrázek E**).
- Krytkou neotáčejte. Krytku odstraňte z pera přímým tahem.
- Pokud se Vám nepodaří krytku stáhnout, požádejte pečovatele o pomoc nebo se obraťte na zdravotnického pracovníka.

Obrázek E



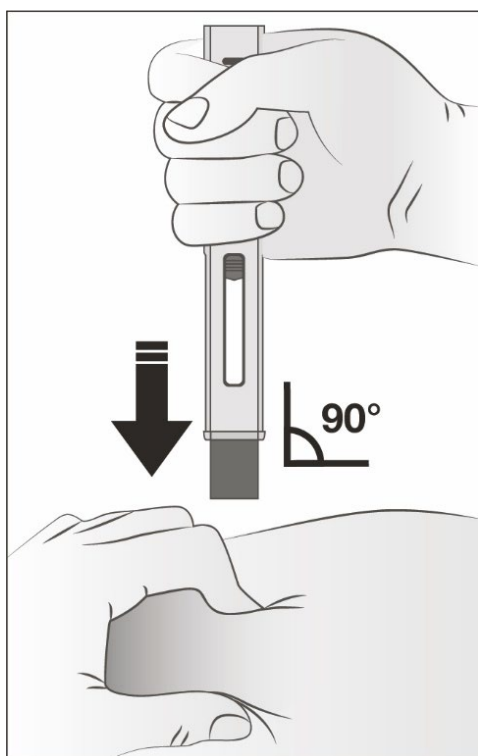
Důležité: nedotýkejte se chrániče jehly na dolním konci předplněného pera (je v místě, kde vychází jehla), viz obrázek A.

- Uložte krytku do nádoby na ostré předměty.
- Předplněné pero je po sejmutí krytky připraveno k použití. Pokud předplněné pero nepoužijete do 3 minut od sejmutí krytky, zlikvidujte předplněné pero do nádoby na ostré předměty a použijte nové předplněné pero.
- Krytku po sejmutí nikdy znovu nenasazujte.
- Uchopte předplněné pero pohodlně jednou rukou za horní část, abyste viděl(a) na průhledové okénko předplněného pera.
- Prsty druhé ruky jemně sevřete kůži v očištěném místě, abyste vytvořil(a) kožní řasu pro vpich (**viz obrázek F**). Ke správné aktivaci předplněného pera je zapotřebí pevná kožní řasa.

Obrázek F

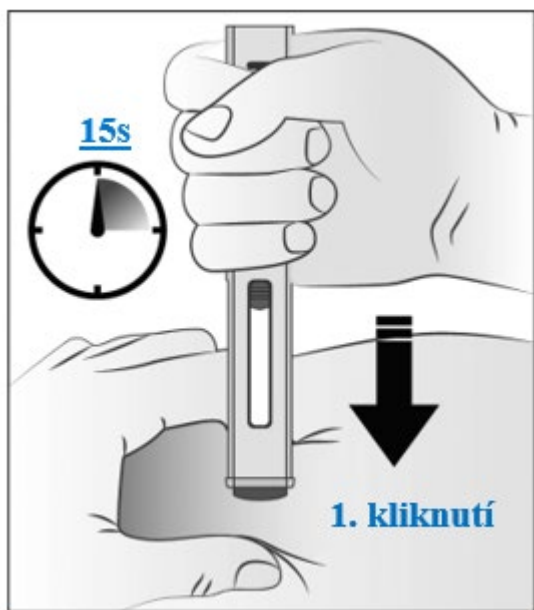


Obrázek G



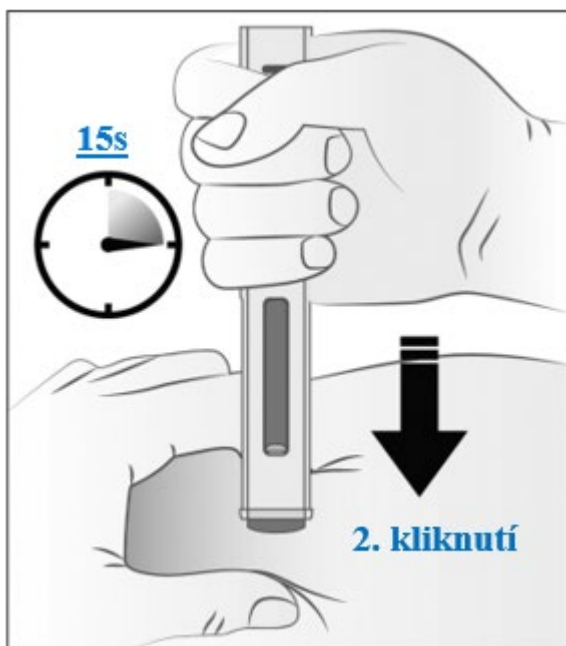
- Sevření kůže mezi prsty je důležité, abyste jehlu zavedl(a) pod kůži (do tukové tkáně), ale ne hlouběji (do svalu). Injekce aplikovaná do svalu by mohla být nepříjemná.
- Přiložte předplněné pero pod úhlem 90° chráničem jehly ke kožní řase (**viz obrázek G**).
- Je důležité použít správný úhel, aby byl přípravek aplikován pod kůži (do tukové tkáně); injekce by jinak mohla být bolestivá a přípravek by nemusel účinkovat.
- Přitlačte a pevně přidrže kryt jehly v úhlu 90° proti stisknuté kůži, aby se zahájila injekce. První „kliknutí“ signalizuje zahájení injekce (**viz obrázek H**).

Obrázek H



- Stále svírejte kůži mezi prsty, zatímco držíte předplněné pero na místě.
- Během podávání injekce předplněným perem **nepohybujte**, **nenaklánějte** jej, **nerotujte** s ním ani jej **neotáčejte**.
- Po zavedení jehly do kůže **neměňte** úhel vpichu. Změna úhlu může způsobit ohnutí nebo zlomení jehly. Ohnutá nebo zlomená jehla může zůstat zapíchnutá v těle nebo zcela pod kůží.
- Předplněné pero stále držte pevně na místě přitlačené proti kůži, dokud neuslyšíte druhé „kliknutí“ a modrý proužek se přestane pohybovat a zcela vyplní průhledové okénko (**viz obrázek I**).
- Před vyjmutím jehly z kůže překontrolujte v průhledném okénku, zda je vyplněné modrým proužkem.
- Předplněné pero vyjměte z kůže v úhlu 90°. Během vyjímání předplněné pero **nenaklánějte** (**viz obrázek J**).
- Injekce může trvat až **15 sekund**.

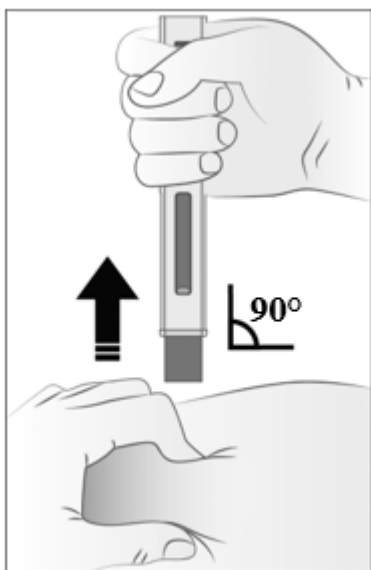
Obrázek I



Injekce je nyní dokončena. Jehla zůstává skrytá pod chráničem, který chrání před poraněním jehlou.

- Pokud není průhledové okénko pera vyplněno modrým proužkem, pak nemuselo dojít k uzamčení chrániče jehly. **Nedotýkejte** se chrániče jehly předplněného pera, abyste se nezranil(a) o jehlu. Není-li jehla překryta, opatrně zlikvidujte předplněné pero do nádoby na ostré předměty, abyste se nezranil(a) o jehlu.
- Nemusel(a) jste dostat úplnou dávku přípravku Tuyory. **Nesnažte** se opakovaně použít předplněné pero. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Obrázek J



Po aplikaci injekce

- Místo vpichu může mírně krváčet. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampon nebo gázu.
- Místo vpichu **netřete**.
- V případě potřeby můžete místo vpichu překrýt náplastí.

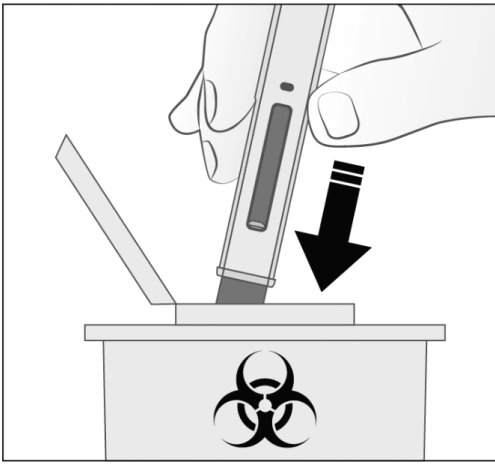
4. krok. Likvidace předplněného pera

- Předplněné pero s přípravkem Tuyory nepoužívejte opakovaně.
- Použité předplněné pero vložte do nádoby na ostré předměty (viz „**Jak mám zlikvidovat předplněná pera?**“).
- **Nenasazujte** krytku zpět na předplněné pero.
- **Pokud injekci aplikuje jiná osoba, musí být také opatrná při vyjímání předplněného pera z kůže a při jeho likvidaci, aby se náhodně nezranila o jehlu a nedošlo k přenosu infekce.**

Jak mám zlikvidovat předplněná pera?

- Použité předplněné pero přípravku Tuyory a krytku vložte ihned po použití do nádoby na ostré předměty (viz obrázek K).
- **Použité předplněné pero a krytku nevyhazujte do domácího odpadu a nerecyklujte jej.**

Obrázek K



- Nádoby na ostré předměty po naplnění zlikvidujte podle pokynů lékaře nebo lékárníka.
- Nádoby na ostré předměty vždy uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte předplněné pero s přípravkem Tuyory a nádobu na ostré předměty mimo dosah dětí.

Záznam o injekci

- Zaznamenejte datum, čas a konkrétní část těla, do které byla injekce aplikována. Součástí záznamu mohou být i dotazy nebo obavy týkající se injekce, abyste se na ně mohl(a) zeptat lékaře.

V případě jakýchkoliv dotazů nebo obav týkajících se předplněného pera s přípravkem Tuyory se obraťte na zdravotnického pracovníka, který má znalosti o přípravku Tuyory.