

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

Tyenne 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 proti lidskému receptoru interleukinu 6 (IL-6) produkovaná ovariálními buňkami křečička čínského za pomoci rekombinantní DNA technologie.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička o objemu 80 mg obsahuje 0,96 mg sodíku a 0,8 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Jedna injekční lahvička o objemu 200 mg obsahuje 2,4 mg sodíku a 2 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Jedna injekční lahvička o objemu 400 mg obsahuje 4,8 mg sodíku a 4 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 5,7–6,3 a osmolalitou 200–300 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tyenne v kombinaci s methotrexátem (MTX) je indikován k léčbě:

- závažné, aktivní a progredující revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří v minulosti nebyli léčeni methotrexátem.
- středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří buď dostatečně neodpovídali nebo netolerovali léčbu jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

U těchto pacientů, může být přípravek Tyenne podáván v monoterapii v případě intolerance na methotrexát, nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě methotrexátem.

Je prokázáno, že je-li tocilizumab podáván v kombinaci s MTX, tak snižuje rychlost progresse poškození kloubů měřitelné RTG a zlepšuje fyzické funkce.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě onemocnění koronavirem 2019 (covid-19) u dospělých pacientů, kteří dostávají léčbu systémovými kortikoidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii či mechanickou ventilaci.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě aktivní systémové formy juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID (nesteroidní antiflogistika) a systémovými kortikoidy. Přípravek Tyenne může být podáván v monoterapii (v případě intolerance methotrexát nebo v případech, kdy není léčba MTX vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek Tyenne je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA, s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na léčbu MTX.

Přípravek Tyenne může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě MTX.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnóze a léčbě RA, onemocnění covid-19, sJIA, pJIA nebo CRS.

Všichni pacienti léčení přípravkem Tyenne mají obdržet kartu pacienta.

Dávkování

Pacienti s RA

Doporučená dávka je 8 mg/kg tělesné hmotnosti (BW), podávaná jednou za 4 týdny.

U pacientů, jejichž tělesná hmotnost přesahuje 100 kg, se nedoporučují dávky nad 800 mg na infuzi (viz bod 5.2).

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

Úpravy dávkování z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4).

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN)	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí snižte dávku přípravku Tyenne na 4 mg/kg nebo přerušte podávání přípravku Tyenne, dokud nedojde k normalizaci hodnot alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST) Léčbu znovu začnete dávkou 4 mg/kg nebo 8 mg/kg, je-li to klinicky vhodné
> 3 až 5násobek ULN (potvrzené opakovaným vyšetřením, viz bod 4.4)	Přerušte podávání přípravku Tyenne, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN Při přetrvávajících vzestupech na > 3násobek ULN ukončete léčbu přípravkem Tyenne
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni tocilizumabem, není doporučováno zahajovat léčbu při absolutním počtu neutrofilů (ANC) pod $2 \times 10^9/l$.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad $> 1 \times 10^9/l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne dávkou 4 mg/kg a zvýšte dávku na 8 mg/kg, je-li to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$)	Opatření
50–100	Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad $> 100 \times 10^3/\mu l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne dávkou 4 mg/kg a zvýšte dávku na 8 mg/kg, je-li to klinicky vhodné
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

Pacienti s onemocněním covid-19

Doporučené dávkování k léčbě onemocnění covid-19 je 8 mg/kg podávané ve formě jednorázové 60 minut trvající intravenózní infuze u pacientů, kteří dostávají systémové kortikoidy a vyžadují doplňkovou oxygenoterapii nebo mechanickou ventilaci, viz bod 5.1. Jestliže se klinické známky a příznaky zhorší nebo nezlepší po první dávce, může být podána jedna přídatná infuze přípravku Tyenne v dávce 8 mg/kg. Interval mezi oběma infuzemi musí být minimálně 8 hodin.

U pacientů, jejichž tělesná hmotnost přesahuje 100 kg, se nedoporučují dávky nad 800 mg na infuzi (viz bod 5.2).

Podávání přípravku Tyenne se nedoporučuje u pacientů s onemocněním covid-19, u kterých se vyskytuje jakákoliv z těchto laboratorních odchylek:

Druh laboratorního vyšetření	Laboratorní hodnota	Opatření
Jaterní enzymy	$> 10 \times \text{ULN}$	Podávání přípravku Tyenne 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)

Doporučené dávkování k léčbě CRS je podání 60 minut trvající intravenózní infuze o dávce 8 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg nebo 12 mg/kg u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Přípravek Tyenne může být podáván samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Jestliže po podání první dávky není pozorováno klinické zlepšení známek a příznaků CRS, mohou být podány až 3 další dávky přípravku Tyenne. Interval mezi následnými dávkami má být alespoň 8 hodin. U pacientů s CRS se nedoporučuje podávání dávek nad 800 mg na infuzi.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

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

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny.

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

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušte podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad > 1 x 10 ⁹ /l, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

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

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

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

Pacienti s pJIA

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

Bezpečnost a účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu u dětí mladších 2 let nebyly stanoveny.

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

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad > 1 x 10 ⁹ /l, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50–100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad > 100 x 10 ³ /μl, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů s pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

Dopad snížení dávky tocilizumabu u pacientů s pJIA, u kterých se objevily laboratorní odchylky, nebylo studováno.

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

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není vyžadována 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 mají být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být doporučeno dávkování.

Způsob podání

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

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

Přípravek Tyenne má být naředěn na konečný objem 100 ml sterilním, nepyrogenním injekčním roztokem chloridu sodného s koncentrací 9 mg/ml (0,9%) nebo 4 mg/ml (0,45%) 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

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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 nahlášeny závažné a někdy i fatální infekce (viz bod 4.8, nežádoucí účinky). Léčba tocilizumabem nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, tak musí být léčba tocilizumabem přerušena do doby, než je infekce pod kontrolou (viz bod 4.8). Zdravotníci pracovníci mají být opatrní, jestliže zvažují použití tocilizumabu u pacientů, kteří mají v anamnéze rekurentní, chronické infekce nebo základní onemocnění (jako je například divertikulitida, diabetes a intersticiální plicní onemocnění), které mají predispozici k infekcím.

U pacientů podstupujících biologickou léčbu se doporučuje dávat pozor kvůli časně detekci závažných infekcí, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze zánětlivé reakce. U pacientů s potencionální infekcí je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofilů a známky a příznaky infekce. Pacienti (včetně mladších dětí se sJIA nebo pJIA, kteří mohou být méně schopní popsat příznaky) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA, mají být poučeni, aby neprodleně kontaktovali lékaře, jakmile se objeví jakékoliv známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

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

Pacienti mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se během nebo po ukončení léčby tocilizumabem objeví známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózu.

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

Případy perforace divertiklu jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě tocilizumabem u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Tocilizumab má být používán s opatrností u pacientů s intestinální ulcerací nebo divertikulitidou v anamnéze. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně diagnózy divertikulitidy, která může být spojena s perforací gastrointestinálního traktu.

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 u nich byla podána předběžné ošetření steroidy a antihistaminiky. Pro případ anafylaktické reakce během léčby tocilizumabem 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 tocilizumabem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

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

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

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

U pacientů, kteří nebyli dříve léčeni tocilizumabem, u nichž je absolutní počet neutrofilů (ANC) nižší než $2 \times 10^9/\text{l}$, se zahájení léčby nedoporučuje. Pokud je zvažováno zahájení léčby tocilizumabu u pacientů s nízkým počtem trombocytů (tj. počet trombocytů nižší než $100 \times 10^3/\mu\text{l}$), má jim být

věnována zvláštní pozornost. U pacientů s RA, pJIA a sJIA, u kterých je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ 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 neutrofilů viz bod 4.2.

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

Lipidové parametry

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

U pacientů se sJIA, pJIA a RA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby tocilizumabu. 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.

Vakcinace

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

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,24 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml. To odpovídá 0,012 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Přípravek Tyenne se však ředí v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%). To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jedné 80mg injekční lahvičce, 2 mg polysorbátu 80 v jedné 200mg injekční lahvičce a 4 mg polysorbátu 80 v jedné 400mg injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Je třeba vzít v úvahu známé alergie pacientů.

Pacienti s covidem-19

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

Infekce

Tocilizumab nemá být podáván pacientům s covidem-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 poškozením 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 elevaci ALT nebo AST > 10 x 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 ANC < $1 \times 10^9/l$ nebo počet trombocytů < $50 \times 10^3/\mu l$, se léčba tocilizumabem nedoporučuje. Je třeba sledovat počet neutrofilů a trombocytů v souladu s platnou standardní klinickou praxí, viz bod 4.2.

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

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

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 10–25 mg MTX podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Dostupné neklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

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

Pacienti s RA

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

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

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

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

Třída orgánových systémů MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriacylglycerolemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálního traktu		Bolest břicha, ulcerace v ústech, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Lékové poškození jater, hepatitida, ikterus Velmi vzácné: jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Periferní otok, hypersenzitivní reakce		
Vyšetření		Zvýšení jaterním 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 období po uvedení na trh, nebyl ale pozorován v kontrolovaných klinických hodnoceních. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických hodnoceních.

Infekce

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

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

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

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Z postmarketingu byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich skončily fatálně.

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

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

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

Hematologické odchylky

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Z postmarketingu byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Pacienti s onemocněním covid-19

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

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

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

Třída orgánových systémů MedDRA	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Infekce močového systému
Poruchy metabolismu a výživy		Hypokalemie
Psychiatrické poruchy		Úzkost, nespavost
Vaskulární poruchy		Hypertenze
Gastrointestinální poruchy		Zácpa, průjem, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V souhrnné populaci hodnotitelné z hlediska bezpečnosti ve studiích ML42528, WA42380 a WA42511 byly frekvence infekčních/závažných infekčních příhod u pacientů s onemocněním covid-19 dostávajících 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 intravenózně podávaným tocilizumabem, resp. u 30,5 % a 22,9 % pacientů užívajících placebo.

Laboratorní abnormality

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

Pacienti se sJIA a pJIA

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

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA a sJIA léčených tocilizumabem jsou uvedeny v tabulce 3 a jsou řazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. Odpovídající kategorie frekvence pro každý nežádoucí účinek je založena na následující terminologii: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) nebo méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

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

Třídy orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín (PT)	Frekvence		
Infekce a infestace		Velmi časté	Časté	Méně časté
	infekce horních cest dýchacích	pJIA, sJIA		
	nazofaryngitida	pJIA, sJIA		
Gastrointestinální poruchy				
	nauzea		pJIA	
	průjem		pJIA, sJIA	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	reakce související s infuzí		pJIA ¹ , sJIA ²	
Poruchy nervového systému				
	bolest hlavy	pJIA	sJIA	
Vyšetření				
	zvýšení jaterních aminotransferáz		pJIA	
	snížení počtu neutrofilů	sJIA	pJIA	
	snížení počtu trombocytů		sJIA	pJIA
	zvýšení cholesterolu		sJIA	pJIA

¹ Reakce vzniklé v souvislosti s infuzí u pacientů s pJIA zahrnovaly bolest hlavy, nauzeu a hypotenzi, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

² Reakce vzniklé v souvislosti s infuzí u pacientů se sJIA zahrnovaly vyrážku, kopřivku, průjem, epigastrický diskomfort, artralgie a bolest hlavy, ale neomezovaly se pouze na tyto příhody.

Pacienti s pJIA

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

Infekce

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

Reakce související s infuzí

U pacientů s pJIA jsou reakce související s infuzí definovány jako všechny příhody, které se objevily během podávání infuze nebo v průběhu 24 hodin po jejím podání. Ze všech populací léčených tocilizumabem mělo 11 pacientů (5,9 %) reakci související s infuzí v průběhu infuze a 38 pacientů (20,2 %) v průběhu 24 hodin po podání infuze. Nejčastější příhody, které se objevily v průběhu infuze,

byly bolest hlavy, nauzea a hypotenze a během 24 hodin po podání infuze pak závratě a hypotenze. Obecně byly nežádoucí účinky pozorované během infuze i v průběhu 24 hodin po podání infuze podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA a sJIA, viz bod 4.8.

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

Neutrofily

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

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.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Pacienti se sJIA

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

Nežádoucí účinky u pacientů se sJIA byly obecně podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, viz bod 4.8. Frekvence nežádoucích účinků u pacientů se sJIA je uvedena v tabulce 3.

Ve srovnání s dospělou populací s RA došlo u pacientů se sJIA k vyšší frekvenci výskytu nazofaryngitidy, snížení počtu neutrofilů, zvýšení jaterních aminotransferáz a průjmu. Případy zvýšené hladiny cholesterolu byly méně často hlášeny u populace se sJIA než u dospělé populace s RA.

Infekce

Ve 12týdenní kontrolované fázi byl výskyt všech infekcí ve skupině léčené intravenózně podávaným tocilizumabem 344,7 na 100 pacientoroků a ve skupině léčené placebem 287,0 na 100 pacientoroků. V otevřené rozšířené fázi (část II) zůstával 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 zůstával celkový výskyt závažných infekcí stabilní, a to 11,3 na 100 pacientoroků. Hlášené závažné infekce byly podobné těm, které byly pozorovány u pacientů s RA, navíc byla hlášena varicella a otitis media.

Reakce související s infuzí

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

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

Klinicky významné 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.

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Zvýšení jaterních aminotransferáz

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

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

Imunoglobulin G

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

Lipidové parametry

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

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

Pacienti s CRS

Bezpečnost tocilizumabu u pacientů s CRS byla hodnocena v retrospektivní analýze dat z klinických hodnocení, ve kterých byl 51 pacientům podáván intravenózně tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientů do 30 kg) s dodatečnými vysokodávkovými kortikosteroidy či bez nich k léčbě těžkého nebo život ohrožujícího CRS vyvolaného léčbou CAR T lymfocyty. Byl podán medián 1 dávky tocilizumabu (rozmezí 1 až 4 dávek).

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou objevit protilátky proti tocilizumabu. Může být pozorována souvislost vzniku protilátek s 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 tocilizumabu až do 28 mg/kg, byla pozorována pouze dávka limitující neutropenie.

Pediatrická populace

Žádný případ předávkování nebyl u pediatrické populace pozorován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek Tyenne je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury; <https://www.ema.europa.eu>

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i na 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 neoplazií.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Pacienti s RA

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1 196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílovým parametrem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

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

Studie IV hodnotila 1 220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

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

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 4).

Ve studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

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

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

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

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

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

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

TCZ - tocilizumab

MTX - methotrexát

PBO - placebo

DMARD - Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odpověď

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

Radiografická odpověď

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

významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 5).

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

Tabulka 5: Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve studii II

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

PBO - placebo

MTX - methotrexát

TCZ - tocilizumab

JSN - zužování kloubní štěrbiny

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

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

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

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

Tabulka 6: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

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

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

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

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s tocilizumabem (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 2 (1,2 26 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U (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 onemocnění ≤ 6 měsíců). Přibližně 20 % pacientů bylo léčeno primárně DMARD jinými než MTX. Tato studie hodnotila účinnost intravenózně podávaného tocilizumabu v dávce 4 nebo 8 mg/kg každé 4 týdny v kombinované léčbě s MTX, intravenózní podávaného tocilizumabu v dávce 8 mg/kg v monoterapii a monoterapii MTX, snížení známek a příznaků a rychlost progresu poškození kloubů po 104 týdnech. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli remise DAS28 (DAS28 < 2,6) ve 24. týdnu. Významně vyšší podíl pacientů ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX a tocilizumabem v monoterapii dosáhl primárního cílového parametru ve srovnání s léčbou samotným MTX. Ve skupině léčené tocilizumabem 8 mg/kg + MTX se rovněž ukázaly statisticky významné výsledky klíčových sekundárních cílových parametrů. Ve skupině s monoterapií tocilizumabem 8 mg/kg byly pozorovány numericky vyšší odpovědi u všech sekundárních cílových parametrů, včetně radiografických cílových parametrů, v porovnání s léčbou samotným MTX. V této studii byly také analyzovány ACR/EULAR remise (Boolean a Index) jako předem stanovené exploratorní cílové parametry s vyšší odpovědí pozorovanou ve skupinách s tocilizumabem. Výsledky ze studie VII jsou uvedeny v tabulce 7.

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

		TCZ 8 mg/kg + MTX n=290	TCZ 8 mg/kg + placebo n=292	TCZ 4 mg/kg + MTX n=288	Placebo + MTX n=287
		Primární cílový parametr			
DAS28 Remise					
Týden 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
		Klíčové sekundární cílové parametry			
DAS 28 remise					
Týden 52	n (%)	142***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Týden 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Týden 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (upravená průměrná změna od výchozích hodnot)					
Týden 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
		Radiografické koncové ukazatele (průměrná změna oproti výchozí hodnotě)			
Týden 52	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 of ≤0)		226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
		Explorativní cílové parametry			
Týden 24 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)
Týden 52 ACR/EULAR Boolean remise, n (%)		59 (25,7) ‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Index remise, n (%)		83 (36,1) ‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - celkové upravené Sharpovo skóre

JSN - zúžení kloubní štěrbiny

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

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

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 v rameni s tocilizumabem a obvyklou péčí a 2 094 pacientů v rameni 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 úmrtí do dne 28. Poměr rizik pro rameno s tocilizumabem + obvyklou péčí ve srovnání se samotnou obvyklou péčí byl rovný 0,85 (95% CI=0,76–0,94) což byl statisticky významný výsledek (p=0,0028). Odhadovaná pravděpodobnost úmrtí do dne 28 byla 30,7 % v ramenu s tocilizumabem, resp. 34,9 % v ramenu s obvyklou péčí. Odhadovaný rozdíl v riziku -4,1 % (95% CI= -7,0 % – -1,3 %) odpovídal primární analýze. Poměr rizik v předem stanovené podskupině pacientů užívajících systémové kortikosteroidy při zahájení léčby byl 0,79 (95% CI=0,70–0,89) a v předem stanovené podskupině pacientů neužívajících při zahájení léčby systémové kortikosteroidy byl 1,16 (95% CI=0,91–1,48).

Medián doby do propuštění z nemocnice byl 19 dnů v ramenu s tocilizumabem a obvyklou péčí a > 28 dnů ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 1,22 [1,12–1,33]). Mezi pacienty nevyžadujícími invazivní mechanickou ventilaci při zahájení léčby bylo zastoupení pacientů, kteří ke dni 28 vyžadovali mechanickou ventilaci nebo zemřeli, 35 % (619/1 754) v rameni s tocilizumabem a obvyklou péčí ve srovnání se 42 % (754/1 800) v ramenu se samotnou obvyklou péčí (poměr rizik [95% CI] = 0,84 [0,77–0,92]; p < 0,0001).

Pediatrická populace

Pacienti se sJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu v léčbě aktivní sJIA byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii paralelních skupin se dvěma rameny. Pacienti zahrnutí ve studii měli celkovou délku onemocnění alespoň 6 měsíců a měli aktivní onemocnění, ale neprodělali akutní vzplanutí vyžadující dávky kortikosteroidů vyšší než 0,5 mg/kg ekvivalentní prednisonu. Účinnost léčby syndromu aktivace makrofágů nebyla zkoumána. Pacienti (léčení s MTX nebo bez MTX) byli randomizováni (tocilizumab: placebo=2:1) do jedné ze dvou léčebných skupin, 75 pacientů dostávalo infuze tocilizumabu každé dva týdny (pacienti s tělesnou hmotností $\geq$ 30 kg dávku 8 mg/kg a pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg dávku 12 mg/kg) a 37 pacientů bylo zařazeno do skupiny, která dostávala každé dva týdny infuze s placebem. Pacientům, kteří dosáhli odpovědi JIA ACR70, bylo od 6. týdne umožněno postupné snižování dávky kortikosteroidů. Po 12 týdnech nebo v době ukončení z důvodu zhoršení onemocnění, byli pacienti léčeni v otevřené fázi s dávkováním podle tělesné hmotnosti.

Klinická odpověď

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

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

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

Výskyt odpovědi	tocilizumab n=75	placebo n=37
JIA ACR 30	90,7 % ¹	24,3 %
JIA ACR 50	85,3 % ¹	10,8 %
JIA ACR 70	70,7 % ¹	8,1 %
JIA ACR 90	37,3 % ¹	5,4 %

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 ACR30 nebo objevení se systémových příznaků ($p=0,028$). Ve snižování dávky kortikosteroidů se pokračovalo při udržování odpovědi JIA ACR. Ve 44. týdnu bylo 44 pacientů zcela bez perorálních kortikosteroidů.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Laboratorní parametry

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

Pacienti s pJIA

Klinická účinnost

Účinnost tocilizumabu byla hodnocena ve studii WA19977, která měla tři části, včetně otevřeného rozšíření u dětí s aktivní pJIA. Část I sestávala z 16týdenního úvodního období aktivní léčby tocilizumabem ($n=188$), po které následovala část II, 24týdenní randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované období vysazení léčby ($n=163$), následované částí III, 64týdenním otevřeným obdobím. V části I dostávali vhodní pacienti s tělesnou hmotností ≥ 30 kg tocilizumab v dávce 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny ve 4 dávkách. Pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg byli

randomizováni v poměru 1:1 k léčbě tocilizumabem v dávce 8 mg/kg nebo 10 mg/kg intravenózně každé 4 týdny, celkem 4 dávky. Pacienti, kteří ukončili část I této studie a dosáhli alespoň 30% zlepšení podle hlavních kritérií JIA ACR (odpověď JIA ACR30) v 16. týdnu ve srovnání s výchozími hodnotami, byli vhodní pro vstup do zaslepené fáze s vysazením léčby (část II) této studie. V části II byli pacienti randomizováni k léčbě tocilizumabem (stejná dávka jako v části I) nebo placebem v poměru 1:1 a dále rozdělení podle současné léčby MTX a kortikosteroidy. Každý pacient pokračoval v části II této studie do 40. týdne, nebo dokud nesplnil kritéria vzplanutí onemocnění JIA ACR30 (v porovnání s 16. týdnem) a podmínky ukončení léčby tocilizumabem (stejná dávka jako v části I).

Klinická odpověď

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl poměr pacientů se vzplanutím onemocnění JIA ACR30 ve 40. týdnu ve srovnání s 16. týdnem. U čtyřiceti osmi procent (48,1 %, 39/81) pacientů léčených placebem došlo ke vzplanutí onemocnění ve srovnání s 25,6 % (21/82) pacientů léčených tocilizumabem. Tento poměr byl statisticky významný ($p=0,0024$).

Výsledkem části I bylo dosažení JIA ACR 30/50/70/90 v 89,4 %, 83,0 %, 62,2 % a 26,1 %.

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

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

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

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

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

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

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

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

Biologická léčba	Placebo		Všichni s tocilizumabem	
	Ano (n=23)	Ne (n=58)	Ano (n=27)	Ne (n=55)
JIA ACR30 vzplanutí	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 odpověď	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)

JIA ACR50 odpověď	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 odpověď	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 odpověď	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

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

CRS

Účinnost tocilizumabu v léčbě CRS byla hodnocena v retrospektivní analýze údajů z klinických studií terapií CAR T-lymfocyty (tisagenlecleucel a axicabtagen ciloleucel) v léčbě hematologických malignit. Hodnotitelným pacientům byl podáván tocilizumab 8 mg/kg (12 mg/kg u pacientů < 30 kg) s dodatečnými vysokodávkovými kortikosteroidy nebo bez nich k léčbě závažného nebo život ohrožujícího CRS; analýza zahrnovala pouze první epizodu CRS. Populace k analýze účinnosti v kohortě s tisagenlecleucelem zahrnovala 28 mužů a 23 žen (celkem 51 pacientů) s mediánem věku 17 let (rozmezí od 3 do 68 let). Medián doby od nástupu CRS do první dávky tocilizumabu byl 3 dny (rozmezí od 0 do 18 dnů). Odeznění CRS bylo definováno jako nepřítomnost horečky a vysazení vazopresorů po dobu nejméně 24 hodin. Pacienti byli považováni za respondenty, pokud CRS odezněl během 14 dnů od první dávky tocilizumabu, pokud nebyly potřebné více než 2 dávky tocilizumabu a k léčbě nebyly použity jiné léky než tocilizumab a kortikosteroidy. Třicet devět pacientů (76,5 %; 95% CI 62,5 % - 87,2 %) dosáhlo odpovědi.

V samostatné kohortě 15 pacientů (rozmezí věku od 9 do 75 let) s CRS indukovaným axilabtagenem ciloleucelem dosáhlo odpovědi 53 %.

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

Covid-19

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Intravenózní podání

Pacienti s RA

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databázi složených z 3 552 pacientů s RA léčeným podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg tocilizumabu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

koncentrace tocilizumabu, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce > 800 mg nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky přesahující 800 mg/infuzi doporučovány (viz bod 4.2).

Pacienti s covidem-19

Farmakokinetika tocilizumabu byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou databáze, která zahrnovala 380 dospělých pacientů s onemocněním covid-19 ve studii WA42380 (COVACTA) a studii CA42481 (MARIPOSA) léčených jednou infuzí tocilizumabu v dávce 8 mg/kg nebo dvěma infuzemi s odstupem nejméně 8 hodin. Odhadem byly stanoveny následující parametry (predikovaný průměr + SD) pro dávku tocilizumabu 8 mg/kg: plocha pod křivkou za 28 dnů (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) hodin•μg/ml, koncentrace ve dnu 28 (C_{day28}) = 0,934 (1,93) μg/ml a maximální koncentrace (C_{max}) = 154 (34,9) μg/ml. Dále byly stanoveny odhadem AUC_{0-28} , C_{day28} a C_{max} po dvou dávkách tocilizumabu 8 mg/kg s odstupem 8 hodin (predikovaný průměr + SD): 42 240 (11 520) hodin•μg/ml a 8,94 (8,5) μg/ml a 296 (64,7) μg/ml v uvedeném pořadí.

Distribuce

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

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

Eliminace

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

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

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

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Poucha 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) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu.

Porucha funkce jater

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

Věk, pohlaví a etnikum

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

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

Pacienti se sJIA

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

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

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg každé 2 týdny ≥ 30 kg	12 mg/kg každé 2 týdny < 30 kg
$C_{\max}$ (μg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
$C_{\text{údolní}}$ (μg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
$C_{\text{průměr}}$ (μg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Koeficient kumulace $C_{\max}$	1,42	1,37
Koeficient kumulace $C_{\text{údolní}}$	3,20	3,41
Koeficient kumulace $C_{\text{průměr}}$ 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) každé dva týdny.

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

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

Pacienti s pJIA:

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

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

PK parametr tocilizumabu	8 mg/kg každé 4 týdny ≥ 30 kg	10 mg/kg každé 4 týdny < 30 kg
--------------------------	------------------------------------	----------------------------------

C _{max} (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 C _{max}	1,04	1,01
Koeficient kumulace C _{údolní}	2,22	1,43
Koeficient kumulace 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 do 16. dne pro obě kategorie tělesné hmotnosti (8 mg/kg pro tělesnou hmotnost ≥ 30 kg nebo 10 mg/kg pro tělesnou hmotnost < 30 kg) během dávkovacího intervalu v ustáleném stavu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání 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 efekt IL-6 na maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic Cynomolgus ani u myši s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferativní léze.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

arginin
histidin
kyselina mléčná
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524) (pro úpravu 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

3 roky

Injekční lahvičku lze jednorázově uchovávat při teplotě do 25 °C po dobu až 4 týdnů. Injekční lahvička musí být chráněna před světlem, a pokud není použita během 4 týdnů, musí být zlikvidována.

Naředěný léčivý přípravek

Chemická a fyzikální stabilita při použití byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě do 30 °C a následně 14 dní při teplotě 2 °C – 8 °C v roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%).

Z mikrobiologického hlediska má být připravený infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C a až 8 hodin při teplotě 30 °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 krabičce, 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

Případek Tyenne se dodává v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž) obsahující 4 ml, 10 ml nebo 20 ml koncentráту. Jedno 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 léčivé přípravky mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic nebo změnu barvy. Aplikován smí být pouze čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok bez viditelných částic.

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

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

Použití u pediatrické populace

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

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

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

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

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

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

Přípravek Tyenne 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2023
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

Tyenne 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, podtřída imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti rozpustným a na membránu vázajícím se receptorům interleukinu 6.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční stříkačka 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce (injekce)

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 5,7–6,3 a osmolalitou 260–320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tyenne je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě:

- závažné, aktivní a progredující revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří v minulosti nebyli léčeni methotrexátem.
- středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří buď dostatečně neodpovídali nebo netolerovali léčbu jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

U těchto pacientů, může být přípravek Tyenne podáván v monoterapii v případě intolerance na MTX, nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě MTX.

Je prokázáno, že je-li tocilizumab podáván v kombinaci s methotrexátem, tak snižuje rychlost progresu poškození kloubů měřitelné RTG a zlepšuje fyzické funkce.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě aktivní systémové formy juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 1 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémové kortikoidy. Přípravek Tyenne může být podáván v monoterapii (v případě intolerance MTX nebo v případech, kdy není léčba MTX vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek Tyenne je v kombinaci s MTX indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA, s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří nevhodně odpovídali na léčbu MTX.

Přípravek Tyenne může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě MTX.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě obrovskobuněčné artritidy (GCA) u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Subkutánní forma přípravku Tyenne se podává jednorázovou předplněnou injekční stříkačkou s bezpečnostním systémem. Léčba má být zahájena zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnóze a léčbě RA, sJIA, pJIA a/nebo GCA. První injekci je třeba podat pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka. Pacient nebo osoba pečující o dítě, si může sám injekčně podávat přípravek Tyenne pouze tehdy, pokud lékař rozhodne, že je to vhodné a pacient nebo osoba pečující o dítě 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 Tyenne mají obdržet kartu pacienta.

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

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podávaná subkutánně, jedenkrát týdně.

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

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

GCA

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

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

RA a GCA

Úpravy dávkování z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4).

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni tocilizumabem, není doporučováno zahajovat léčbu při absolutním počtu neutrofilů (ANC) pod $2 \times 10^9/l$.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušte podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad $> 1 \times 10^9/l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne podáváním 1x každý druhý týden a poté zvýšte na dávkování 1x týdně, je-li to klinicky vhodné.
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$)	Opatření
50–100	Přerušte podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad $> 100 \times 10^3/\mu l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne podáváním 1x každý druhý týden a poté zvýšte na dávkování 1x týdně, je-li to klinicky vhodné
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

RA a GCA

Vynechání dávky

Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Tyenne během 7 dnů po plánované dávce, má být poučen, aby si chybějící dávku podal v následující plánovaný den. Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Tyenne během 7 dnů po plánované dávce podávané jedenkrát každý druhý týden, má být poučen, aby si chybějící dávku podal okamžitě a další dávku v příští plánovaný den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není vyžadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou 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 mají být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být doporučeno dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tocilizumabu pro subkutánní podání nebyly stanoveny u dětí ve věku od narození až mladších 1 rok. Neexistují dostupné údaje.

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

Pacienti se sJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 1 roku s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg je 162 mg jednou za týden nebo u dětí s tělesnou hmotností pod 30 kg je doporučené dávkování 162 mg jednou za 2 týdny.

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

Pacienti s pJIA

Doporučené dávkování u pacientů starších 2 let s tělesnou hmotností vyšší nebo rovnou 30 kg je 162 mg subkutánně jednou za 2 týdny nebo u dětí s tělesnou hmotností pod 30 kg je doporučené dávkování 162 mg subkutánně jedenkrát za tři týdny.

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (sJIA a pJIA)

Je-li třeba, má se dávka souběžně podávaného MTX a/nebo jiných 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 přípravkem Tyenne z důvodu laboratorní odchylky vycházet z lékařského posouzení jednotlivého pacienta.

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušte léčbu přípravkem Tyenne, dokud nedojde k normalizaci ALT/AST
> 3 až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Přerušte podávání přípravku Tyenne, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

	Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta
--	---

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad > 1 x 10 ⁹ /l, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50–100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad > 100 x 10 ³ /μl, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

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

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

Pokud pacient s pJIA vynechá subkutánní injekci přípravku Tyenne 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 přípravku Tyenne a uplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky nebo si není jistý, kdy si injekci aplikovat, má se obrátit na lékaře nebo lékárníka.

Způsob podání

Přípravek Tyenne je určen k subkutánnímu podání.

Po náležitém proškolení v technice podání injekce si pacienti mohou sami aplikovat přípravek Tyenne, 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 s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku, stehno a horní část paže) se mají střídát a injekce nesmí nikdy být podána do mateřských znamének, jizev nebo do míst, kde je kůže citlivá, kde jsou modřiny, kůže je začervenalá, ztvrdlá nebo porušená.

S předplněnou injekční stříkačkou se nemá třepat.

Úplné informace o podání přípravku Tyenne 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 tocilizumabu není určena k intravenóznímu podání.

Subkutánní forma tocilizumabu 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.

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly nahlášeny závažné a někdy i fatální infekce (viz bod 4.8, nežádoucí účinky). Léčba tocilizumabem nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, tak musí být léčba tocilizumabem přerušena do doby, než je infekce pod kontrolou (viz bod 4.8). Zdravotničtí pracovníci mají být opatrní, jestliže zvažují použití tocilizumabu u pacientů, kteří mají v anamnéze rekurentní, chronické infekce nebo základní onemocnění (jako je například divertikulitida, diabetes a intersticiální plicní onemocnění), které mají predispozici k infekcím.

U pacientů podstupujících léčbu imunosupresivou se doporučuje dbát pozornosti kvůli časně detekci závažných infekcí, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze zánětlivé reakce. U pacientů s potencionální infekcí je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofily a známky a příznaky infekce. Pacienti (včetně mladších dětí se sJIA nebo pJIA, kteří mohou být méně schopní popsat příznaky) a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA, mají být poučeni, aby neprodleně kontaktovali svého lékaře, jakmile se objeví jakékoliv známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

Stejně jako je doporučeno u jiné biologické léčby, mají být všichni pacienti před zahájením léčby tocilizumabem vyšetřeni pro možnost latentní tuberkulózní (TBC) infekce. Pacienti s latentní formou

tuberkulózy (TBC) mají být před zahájením léčby tocilizumabem léčeni standardní antimykobakteriální terapií. Lékaře je třeba upozornit na riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu a interferon gama TBC krevních testů, zvláště u pacientů, kteří jsou vážně nemocní nebo mají oslabenou imunitu.

Pacienti a rodiče/opatrovníci mají být poučeni o nutnosti vyhledat lékařskou pomoc, pokud se během nebo po ukončení léčby tocilizumabem objeví známky/příznaky (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka) naznačující infekci tuberkulózou.

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

Případy perforace divertiklu jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě tocilizumabem u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Tocilizumab má být používán s opatrností u pacientů s intestinální ulcerací nebo divertikulitidou v anamnéze. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně diagnózy divertikulitidy, která může být spojena s perforací gastrointestinálního traktu.

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 byla podána premedikace steroidy a antihistaminiky.

Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí se podávání přípravku Tyenno okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

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

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

U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumab, na základě hladin aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST > 3-5 ULN, která je opakovaně potvrzena testy, má být léčba tocilizumab 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 antagonisty TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

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

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

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

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

Lipidové parametry

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

U všech pacientů je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby tocilizumab. 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.

Vakcinace

Vzhledem k tomu, že nebyla stanovena jejich bezpečnost, nesmí se při podávání tocilizumabu aplikovat živé nebo atenuované vakcíny. V randomizované otevřené studii byli dospělí pacienti s RA, kteří byli léčeni tocilizumabem a methotrexátem, schopni účinné odpovědi na 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu a vakcínu obsahující toxoid tetanu, srovnatelné s odpovědí u pacientů léčených pouze methotrexátem. Doporučuje se, aby všichni pacienti, zvláště pacienti se

sJIA a pJIA, měli aktuálně zajištěnou veškerou imunizaci v souladu se současnými imunizačními pokyny před zahájením léčby tocilizumabem. Interval mezi vakcinací živou vakcínou a zahájením léčby tocilizumabem má být v souladu se současnými vakcinačními doporučenými postupy s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

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 pokynů praxe.

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.

Pomocná látka se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,9 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v jedné 162 mg/0,9ml injekční stříkačce, což odpovídá 0,2 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 10–25 mg MTX podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

Dostupné neklinicky údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Třída orgánových systémů MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriacylglycerolemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálního traktu		Bolesti břicha, ulcerace v ústech, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus Velmi vzácné: Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce	Periferní otok, hypersenzitivní reakce		
Vyšetření		Zvýšení jaterním aminotransferáz, zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení celkového bilirubinu*		

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

¹ Viz bod 4.3

² Viz bod 4.4

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

Subkutánní podání

RA

Bezpečnost subkutánně podávaného tocilizumabu u RA zahrnuje dvojité zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla noninferitní studie, která porovnávala účinnost a bezpečnost tocilizumabu v dávce 162 mg podaného jednou týdně versus 8 mg/kg intravenózně u 1 262 pacientů s RA. Všichni pacienti zároveň dostávali nebiologické DMARD. Bezpečnost a imunogenita pozorované u tocilizumabu podávaného subkutánně byly shodné se známým bezpečnostním profilem intravenózně podávaného tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové ani neočekávané nežádoucí reakce na přípravek (viz tabulka 1). Byla pozorována vyšší četnost reakcí v místě vpichu injekce u subkutánního ramene v porovnání se subkutánní injekcí s placebem v intravenózním rameni.

Reakce v místě vpichu injekce

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

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

Trombocyty

Během rutinního laboratorního monitorování u 6měsíční klinické studii SC-I s tocilizumabem nedošlo u žádného z pacientů používajících subkutánní týdenní dávku k poklesu počtu krevních destiček na $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

sJIA (subkutánní podání)

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu injekce

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.

pJIA (subkutánní podání)

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného tocilizumabu byl také hodnocen u 52 pediatrických pacientů s pJIA. Celková expozice pacientů užívající tocilizumab 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 tocilizumabem 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 přerušení.

Laboratorní odchylky

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

Lipidové parametry

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

GCA (subkutánní podání)

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

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

Trombocyty

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

Intravenózní podání

RA

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

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

Soubor celkové expozice zahrnuje pacienty, kteří dostali alespoň jednu dávku tocilizumabu buď v období 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 po dobu alespoň 1 roku, 2 806 dostávalo léčbu po dobu alespoň 2 let a 1 222 po dobu 3 let.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

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

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, některé fatální, zahrnovaly pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenány i případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Z postmarketingu byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich skončily fatálně.

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

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

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

Hematologické odchylky:

Neutrofily

V 6měsíčních kontrolovaných klinických studiích se pokles počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ objevil u 3,4 % pacientů dostávajících tocilizumab v dávce 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD v porovnání s poklesem u < 0,1 % pacientů dostávajících placebo v kombinaci s tradičními DMARD. Přibližně

u poloviny pacientů, u kterých došlo k poklesu $ANC < 1 \times 10^9/l$, došlo k tomuto poklesu v průběhu 8 týdnů po zahájení terapie. Pokles pod $0,5 \times 10^9/l$ byl zaznamenán u 0,3 % pacientů dostávajících tocilizumab 8 mg/kg spolu s tradičními DMARD. Byly hlášeny infekce s neutropenií.

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

Trombocyty

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

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

Z postmarketingu byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou objevit protilátky proti tocilizumabu. Může být pozorována souvislost vzniku protilátek s 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 Tyenne je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury; <https://www.emea.europa.eu>

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i na 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 neoplazií.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

RA (Subkutánní podání)

Klinická účinnost

Účinnost subkutánně podávaného tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA a radiografické odpovědi byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích. Pro studii I (SC-I) bylo vyžadováno, aby byli pacienti starší 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 4 bolestivé a 4 oteklé klouby na začátku léčby. Všem pacientům byly současně podávány nebiologické DMARD. Pro studii II (SC-II) bylo vyžadováno, aby byli pacienti starší 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. Přejít z intravenózní dávky 8 mg/kg podávané jednou za 4 týdny na subkutánní dávku 162 mg podávanou jednou týdně změnil u pacienta expozici. Míra se liší podle tělesné hmotnosti pacienta (zvýšení u pacientů s nižší tělesnou hmotností a snížení u pacientů s vyšší tělesnou hmotností), ale klinický výsledek je v souladu s pozorovanými výsledky u pacientů léčených intravenózně.

Klinická odpověď

Studie SC-I hodnotila pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní RA, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD, kde přibližně 20 % mělo v minulosti nedostatečnou odpověď na alespoň jeden TNF inhibitor. Ve studii SC-I 1 262 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 s dávkou 162 mg přípravku tocilizumabu podávaného subkutánně každý týden nebo s dávkou 8 mg/kg tocilizumabu podávaného intravenózně jednou za 4 týdny v kombinaci s nebiologickými DMARD. Primární cílový parametr účinnosti v této studii byl rozdíl v poměru pacientů, kteří dosáhli odpovědi podle ACR20 ve 24. týdnu. Výsledky ze studie SC-I jsou uvedeny v tabulce 2.

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

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

TCZ - tocilizumab

a - Per Protocol Population (populace podle protokolu)

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

Radiografická odpověď

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

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

Ve studii SC-II ve 24. týdnů byly odpovědi u pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem každý druhý týden ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % a ACR70 19,7 % ve srovnání s placebem, kde odpovědi byly ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % a ACR70 5,0 %. Pacienti na začátku léčby měli průměr DAS28 6,7 v subkutánním rameni a 6,6 v rameni s placebem. Ve 24. týdnů bylo pozorováno výrazné snížení DAS28 oproti hodnotám na začátku léčby, a to o 3,1 v subkutánním rameni a o 1,7 v rameni s placebem. Skóre DAS28 < 2,6 bylo pozorováno u 32 % v subkutánním rameni a u 4,0 % v rameni s placebem.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

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

sJIA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

pJIA (subkutánní podání)

U pediatrických pacientů s pJIA ve věku od 1 do 17 let byla provedena 52týdenní otevřená, multicentrická studie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti ke stanovení vhodné

subkutánní dávky tocilizumabu, která měla srovnatelný farmakokinetický, farmakodynamický a bezpečnostní profil jako intravenózní režim.

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

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

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

GCA (subkutánní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

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

Délka léčby glukokortikoidy během vstupních vyšetření a před zahájením léčby tocilizumabem (nebo 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. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=49
Délka trvání (dny)				
Průměr (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min-Max	6–63	12–82	1–87	9–87

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

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

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

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

Sekundární cílové parametry

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

Kumulativní dávka glukokortikoidu

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n=51	Tocilizumab 162 mg s.c. 1x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=49
Primární cílový parametr				
****Trvalá remise (skupiny tocilizumab 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 tocilizumab vs. placebo +52)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41,60,41)
Ostatní sekundární cílové parametry				
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)

Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (pacienti s relapsem; skupiny s tocilizumabem vs. placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09,0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (pacienti s relapsem; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21,2,10)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg)</i>				
Medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
Medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo+52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
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 p-hodnota < 0,005

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

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

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

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

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

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A – neuplatňuje se

HR – poměr rizik

CI – interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

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

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

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

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

Vyšší skóre odpovídají zlepšení skóre FACIT-Fatigue i EQ5D.

Intravenózní podání

RA

Klinická účinnost

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

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

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

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1 196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílovým parametrem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

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

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

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

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení tocilizumabem v dávce 8 mg/kg statisticky významně vyšší odpovědi dle kritérií ACR 20, 50 a 70 v 6. měsíci v porovnání s kontrolní skupinou (tabulka 5).

Ve studii I byla převaha tocilizumabu v dávce 8 mg/kg prokázána oproti aktivní kontrolní skupině s MTX.

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

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

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

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

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

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

TCZ – tocilizumab

MTX – methotrexát

PBO – placebo

DMARD – Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odezva

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

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrbiny. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 6).

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

Tabulka 6: Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve studii II

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

PBO – placebo

MTX – methotrexát

TCZ – tocilizumab

JSN – Zužování kloubní štěrbiny

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

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

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

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

dostávali subkutánní injekci adalimumabu (40 mg) každé dva týdny a intravenózní infuzi placeba každé 4 týdny.

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

Tabulka 7: Výsledky účinnosti ze studie VI (WA19924)

	ADA + Placebo (IV) n=162	TCZ + Placebo (SC) 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^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 odpověď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 odpověď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 odpověď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s tocilizumabem (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 2 (1,2 26 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U (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 zvýšen. LDL od výchoz.ch hodnot bylo 0,64 mmol/l (25 mg/dl) u pacientů v rameni s tocilizumabem a 0,19 mmol/l (7 mg/dl) u pacientů v rameni s adalimumabem. Bezpečnost pozorovaná v rameni s tocilizumabem byla obdobná jako známý bezpečnostní profil tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

RA

Intravenózní podání

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databází složených z 3 552 pacientů s RA léčených podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg tocilizumabu

každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

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

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 populaci farmakokinetických analýz a byla 9,5 ml/h. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

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

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se postupem času nezměnily. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny bylo pozorováno 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 x a hodnota $C_{\min}$ 30 x vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci farmakokinetické analýzy populace v databázi složené z 3 552 pacientů s RA léčených podáním 162 mg subkutánně každý týden, 162 mg subkutánně každý druhý týden a 4 nebo 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny po dobu 24 týdnů. Farmakokinetické parametry tocilizumabu byly s časem neměnné. U dávky 162 mg podané každý týden byl předpokládaný průměr ($\pm$ SD) AUC v ustáleném stavu za 1. týden $7\,970 \pm 3\,432$ h $\cdot\mu\text{g/ml}$, $C_{\min}$ tocilizumabu $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g/ml}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g/ml}$. Akumulační poměry byly pro AUC 6,32, $C_{\min}$ 6,30 a $C_{\max}$ 5,27. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$.

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

Absorpce

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

Eliminace

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

sJIA

Subkutánní podání

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

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

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

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

pJIA

Subkutánní podání

Farmakokinetika tocilizumabu u pacientů s pJIA byla charakterizována populační farmakokinetickou analýzou, která zahrnovala 237 pacientů léčených dávkou 8 mg/kg podanou intravenózně každé

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

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

PK parametr tocilizumabu	162 mg každé 2 týdny ≥ 30 kg	162 mg každé 3 týdny < 30 kg
C _{max} (μg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C _{min} (μg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C _{průměr} (μg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Koeficient kumulace C _{max}	1,72	1,32
Koeficient kumulace C _{min}	3,58	2,08
Koeficient kumulace C _{průměr} nebo AUC _τ *	2,04	1,46

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

Populační farmakokinetická analýza pacientů s pJIA prokázala vliv tělesného rozměru na lineární clearance, a proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 9).

Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání tocilizumabu pacientům s pJIA je do 10 dnů u pacientů < 30 kg (162 mg subkutánně každé 3 týdny) a do 7 dnů u pacientů ≥ 30 kg (162 mg subkutánně každé 2 týdny) během intervalu podávání v ustáleném stavu. Tocilizumab prochází po intravenózním podání dvoufázovou eliminací z cirkulace. Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze a byla 6,25 ml/hod. Při nízkých koncentracích tocilizumabu hraje důležitou roli nelineární clearance závislá na koncentraci. Po satureování nelineárního eliminačního mechanismu při vyšších koncentracích je pro eliminaci rozhodující především lineární clearance.

GCA

Subkutánní podání

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

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

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní podání	
	162 mg každé 2 týdny	162 mg jedenkrát týdně
C _{max} (μg/ml)	19,3±12,8	73±30,4
C _{min} (μg/ml)	11,1±10,3	68,1±29,5
C _{průměr} (μg/ml)	16,2±11,8	71,3±30,1
Koeficient kumulace C _{max}	2,18	8,88
Koeficient kumulace C _{min}	5,61	9,59
Koeficient kumulace C _{průměr} nebo AUC _τ *	2,81	10,91

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Žádné formální studie účinků poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů s RA a GCA 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) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu.

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

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

Porucha funkce jater

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

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

arginin
histidin
kyselina mléčná
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)

kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524) (pro úpravu pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že studie kompatibility nejsou k dispozici, tak nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Předplněné injekční stříkačky mohou být jednorázově uchovávány při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 14 dnů. Předplněné injekční stříkačky musí být chráněny před světlem a zlikvidovány, pokud nejsou použity do 14 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C) nebo do původního data expirace, podle toho, co nastane dříve.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy 1) s nasazovací jehlou z nerezové oceli s bezlatexovým krytem, se zátkou (brombutylová pryž), s pevným štítem a zarážkou pístu.

Velikosti balení po 1, 4 a 12 předplněných injekčních stříkačkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Tyenne je dodáván v předplněné injekční stříkačce na jedno použití s ochrannou pojistkou jehly s rozšířenými nástavci na prsty. Po vyjmutí předplněné stříkačky z chladničky má být předplněná injekční stříkačka vytemperována na pokojovou teplotu, je nutno vyčkat 30 minut před podáním injekce přípravku Tyenne. S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Po odstranění víčka injekce musí být injekce podána ihned, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění víčka použita ihned, musí se zlikvidovat (vyhodit) do nádoby na ostré předměty a musí být použita nová předplněná injekční stříkačka.

Pokud po vpíchnutí jehly nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku vyhodit do nádoby na ostré předměty a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy nebo pokud se jakákoli část předplněné injekční stříkačky zdá být poškozená.

Úplný návod na podání přípravku Tyenne 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

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

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2023
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

Tyenne 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, podtřída imunoglobulinu G1 (IgG1) namířená proti rozpustným a na membránu vázajícím se receptorům interleukinu 6.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedno předplněné pero 162 mg/0,9 ml obsahuje 0,18 mg (0,2 mg/ml) polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (injekce)

Čirý a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 5,7–6,3 a osmolalitou 260–320 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tyenne je v kombinaci s methotrexátem (MTX) indikován k léčbě:

- závažné, aktivní a progredující revmatoidní artritidy (RA) u dospělých pacientů, kteří v minulosti nebyli léčeni methotrexátem.
- středně těžké až těžké aktivní RA u dospělých pacientů, kteří buď dostatečně neodpovídali nebo netolerovali léčbu jedním nebo více tradičními DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) nebo antagonisty tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

U těchto pacientů, může být přípravek Tyenne podáván v monoterapii v případě intolerance na MTX, nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě MTX.

Je prokázáno, že je-li tocilizumab podáván v kombinaci s MTX, tak snižuje rychlost progresu poškození kloubů měřitelné RTG a zlepšuje fyzické funkce.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě aktivní systémové formy juvenilní idiopatické artritidy (sJIA) u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří nedostatečně odpovídali na předchozí léčbu NSAID a systémové kortikoidy (viz bod 4.2). Přípravek Tyenne může být podáván v MTX (v případě intolerance MTX nebo v případech, kdy není léčba MTX vhodná) nebo v kombinaci s MTX.

Přípravek Tyenne je v kombinaci s MTX indikován k léčbě juvenilní idiopatické polyartritidy (pJIA, s pozitivním nebo negativním revmatoidním faktorem a rozšířenou oligoartritidou) u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří nevhodně odpovídali na léčbu MTX.

Přípravek Tyenne může být podáván v monoterapii v případě intolerance MTX nebo v případech, kdy není vhodné pokračovat v léčbě MTX.

Přípravek Tyenne je indikován k léčbě obrovskobuněčné artritidy (GCA) u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Tyenne v subkutánní lékové formě se podává jednorázovým předplněným perem. Léčba musí být zahájena zdravotnickými pracovníky se zkušenostmi v diagnóze a léčbě RA, sJIA, pJIA a/nebo GCA.

Předplněné pero se nemá používat k léčbě pediatrických pacientů ve věku < 12 let, protože existuje potenciální riziko intramuskulární injekce kvůli tenčí vrstvě podkožní tkáně.

První injekci je třeba podat pod dohledem kvalifikovaného zdravotnického pracovníka. Pacient nebo rodič/opatrovník může sám injekčně podávat přípravek Tyenne 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 Tyenne mají obdržet kartu pacienta.

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

Dávkování

RA

Doporučená dávka je 162 mg podávaná subkutánně, jedenkrát týdně.

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

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

GCA

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

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

RA a GCA

Úpravy dávkování z důvodu laboratorních odchylek (viz bod 4.4).

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

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

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

U pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni tocilizumabem, není doporučováno zahajovat léčbu při absolutním počtu neutrofilů (ANC) pod $2 \times 10^9/l$.

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^9/l$)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5 – 1	Přerušte podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad $> 1 \times 10^9/l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne podáváním jednou každý druhý týden a poté zvýšte na dávkování 1x týdně, je-li to klinicky vhodné
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky $\times 10^3/\mu l$)	Opatření
50–100	Přerušte podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad $> 100 \times 10^3/\mu l$, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne podáváním jednou každý druhý týden a poté zvýšte na dávkování 1x týdně, je-li to klinicky vhodné
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

RA a GCA

Vynechání dávky

Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Tyenne během 7 dnů po plánované dávce, má být poučen, aby si chybějící dávku podal v následující plánovaný den. Pokud si pacient zapomene podat subkutánní injekci přípravku Tyenne během 7 dnů po plánované dávce podávané jedenkrát každý druhý týden, má být poučen, aby si chybějící dávku podal okamžitě a další dávku v příští plánovaný den.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není vyžadována 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 mají být renální funkce pečlivě monitorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebylo podávání tocilizumabu studováno, proto nemůže být doporučeno dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tocilizumabu k subkutánnímu podání u dětí mladších 1 roku nebyly stanoveny. Neexistují dostupné údaje.

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

Pacienti se sJIA

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

Předplněné pero není určeno k léčbě pediatrických pacientů mladších 12 let.

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

Pacienti s pJIA

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

Předplněné pero není určeno k léčbě pediatrických pacientů mladších 12 let.

Úpravy dávky z důvodu laboratorních odchylek (sJIA a pJIA)

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

- Odchylky hodnot jaterních enzymů

Laboratorní hodnota	Opatření
> 1 až 3násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Při přetrvávajících vzestupech v tomto rozpětí přerušete léčbu přípravkem Tyenne, dokud nedojde k normalizaci ALT/AST
> 3 až 5násobek ULN	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Přerušete podávání přípravku Tyenne, dokud nebude hodnota < 3násobek ULN a poté postupujte dle výše uvedeného doporučení pro hodnoty v rozmezí > 1 až 3násobek ULN
> 5násobek ULN	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne

	Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta
--	---

- Nízký absolutní počet neutrofilů (ANC)

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ⁹ /l)	Opatření
ANC > 1	Udržujte dávku
ANC 0,5–1	Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li ANC zvýšeno nad > 1 x 10 ⁹ /l, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
ANC < 0,5	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

- Nízký počet trombocytů

Laboratorní hodnota (buňky x 10 ³ /μl)	Opatření
50–100	Upravte dávku souběžně podávaného MTX, je-li to vhodné Přerušete podávání přípravku Tyenne Je-li počet trombocytů nad > 100 x 10 ³ /μl, znovu zahajte léčbu přípravkem Tyenne
< 50	Ukončete léčbu přípravkem Tyenne Rozhodnutí, zda u pacientů se sJIA nebo pJIA přerušit léčbu přípravkem Tyenne z důvodů laboratorních odchylek má být založeno na lékařském zhodnocení jednotlivého pacienta

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

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

Pokud pacient s pJIA vynechá subkutánní injekci přípravku Tyenne 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 přípravku Tyenne a uplyne více než 7 dnů od plánovaného termínu podání dávky nebo si není jistý, kdy si injekci aplikovat, má zavolat lékaři nebo lékárníkovi.

Způsob podání

Přípravek Tyenne je určen k subkutánnímu podání.

Po náležitém proškolení v technice podání injekce si pacienti mohou sami aplikovat přípravek Tyenne, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné. Celkový obsah (0,9 ml) předplněného pera má být podán jako subkutánní injekce. Doporučená místa vpichu injekce (oblast břicha s výjimkou oblasti 5 cm kolem pupku, stehno a horní část paže) se mají střídát a injekce nesmí nikdy být podána do mateřských znamének, jizev nebo do míst, kde je kůže citlivá, kde jsou modřiny, kůže je začervenalá, ztvrdlá nebo porušená.

S předplněnou injekční stříkačkou se nemá třepat.

Podrobné informace o podání přípravku Tyenne v předplněném peru 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 Tyenne není určena k intravenóznímu podání.

Sledovatelnost

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

Infekce

U pacientů léčených imunosupresivou včetně tocilizumabu byly hlášeny závažné a někdy i fatální infekce (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Léčba přípravkem Tyenne nesmí být zahájena u pacientů s aktivní infekcí (viz bod 4.3). Jestliže se u pacienta rozvine závažná infekce, musí být léčba přípravkem Tyenne přerušena do doby, než je infekce pod kontrolou (viz bod 4.8). Zdravotničtí pracovníci mají být opatrní, jestliže zvažují použití přípravku Tyenne u pacientů, kteří mají v anamnéze rekurentní, chronické infekce nebo základní onemocnění (jako je například divertikulitida, diabetes a intersticiální plicní onemocnění), které mají predispozici k infekcím.

U pacientů podstupujících léčbu imunosupresivou se doporučuje dbát pozornosti kvůli časně detekci závažných infekcí, protože známky a příznaky akutního zánětu mohou být zastřeny a může být potlačena akutní fáze zánětlivé reakce. U pacientů s potencionální infekcí je třeba vzít v úvahu vliv tocilizumabu na C-reaktivní protein (CRP), neutrofily a známky a příznaky infekce. Pacienti a rodiče/opatrovníci pacientů se sJIA nebo pJIA, mají být poučeni, aby neprodleně kontaktovali svého lékaře, jakmile se objeví jakékoliv známky naznačující infekci, aby mohlo být zajištěno rychlé zhodnocení stavu a vhodná terapie.

Tuberkulóza

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

testů na tuberkulózu 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 během nebo po ukončení léčby přípravkem Tyenne objeví známky/příznaky tuberkulózy (např. přetrvávající kašel, chřadnutí/úbytek tělesné hmotnosti, mírná horečka).

Reaktivace viru

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

Komplikace divertikulitidy

Případy perforace divertiklu jako komplikace divertikulitidy byly při léčbě tocilizumabem u pacientů s RA zaznamenány méně často (viz bod 4.8). Přípravek Tyenne má být používán s opatrností u pacientů s intestinální ulcerací nebo divertikulitidou v anamnéze. Pacienti s příznaky, které by mohly naznačovat komplikace divertikulitidy, jako je bolest břicha, krvácení a/nebo nevysvětlitelné změny vyměšovacích stereotypů s horečkou, mají být okamžitě vyšetřeni pro možnost časně diagnózy divertikulitidy, která může být spojena s perforací gastrointestinálního traktu.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s tocilizumabem byly hlášeny 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 byla podána premedikace steroidy a antihistaminiky.

Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo jiná závažná hypersenzitivní reakce, musí se podávání přípravku Tyenne okamžitě přerušit a léčba přípravkem musí být trvale ukončena.

Aktivní jaterní onemocnění a porucha funkce jater

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

Hepatotoxicita

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

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

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

U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně

ukončení podávání přípravku Tyenne, na základě hladin aminotransferáz jsou uvedeny v bodě 4.2. Při elevaci ALT nebo AST $> 3\text{--}5 \times \text{ULN}$, má být léčba přípravkem Tyenne 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 antagonisty TNF, může existovat zvýšené riziko neutropenie.

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

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

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

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

Lipidové parametry

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

U pacientů s RA a GCA je třeba provést stanovení lipidových parametrů 4 až 8 týdnů po zahájení léčby přípravkem Tyenne. 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.

Vakcinace

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

v souladu se současnými vakcinačními doporučeními postupy s ohledem na imunosupresivní přípravky.

Kardiovaskulární riziko

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

Kombinace s antagonisty TNF

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

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 doporučením k léčbě.

Pacienti se sJIA

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

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,9 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v jednom 162 mg/0,9ml předplněném peru, což odpovídá 0,2 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 10-25 mg MTX podávané jedenkrát týdně nemělo klinicky významný vliv na expozici MTX.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

Nejsou k dispozici adekvátní údaje o podávání tocilizumabu těhotným ženám. 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 Tyenne nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

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

Fertilita

Dostupné předklinické údaje nenaznačují vliv léčby tocilizumabem na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tyenne má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8, závrat').

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil byl stanoven u 4 510 pacientů používajících tocilizumab v klinických 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.

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

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

Třída orgánových systémů MedDRA	Kategorie frekvencí s preferovanými termíny			
	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Celulitida, pneumonie, orální herpes simplex, herpes zoster	Divertikulitida	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, neutropenie, hypofibrinogenemie		
Poruchy imunitního systému				Anafylaxe (fatální) ^{1, 2, 3}
Endokrinní poruchy			Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie*		Hypertriacylglycerolemie	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať		
Poruchy oka		Konjunktivitida		
Cévní poruchy		Hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, dyspnoe		
Poruchy gastrointestinálního traktu		Bolesti břicha, ulcerace v ústech, gastritida	Stomatitida, žaludeční vřed	
Poruchy jater a žlučových cest				Polékové poškození jater, hepatitida, ikterus Velmi vzácné: Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka, pruritus, kopřivka		Stevensův-Johnsonův syndrom ³
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrolitiáza	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce	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 postmarketingového sledování, nebyl ale pozorován v kontrolovaných klinických studiích. Kategorie frekvencí byla odhadnuta jako horní limit 95% intervalu spolehlivosti vypočítaného na základě celkového počtu pacientů vystavených TCZ v klinických studiích.

RA (Subkutánní podání)

Bezpečnost subkutánně podávaného tocilizumabu u RA zahrnuje dvojité zaslepená, kontrolovaná, multicentrická studie, SC-I. SC-I byla noninferitní studie, která porovnávala účinnost

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

Reakce v místě vpichu injekce

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

Hematologické odchylky

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

Elevace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

sJIA (Subkutánní podání)

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

Infekce

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

Reakce v místě vpichu injekce

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 $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Lipidové parametry

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

pJIA (subkutánní podání)

Bezpečnostní profil subkutánně podávaného tocilizumabu byl také hodnocen u 52 pediatrických pacientů s pJIA. Celková expozice pacientů používající tocilizumab 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 $\geq 30 \text{ kg}$ ve srovnání se 14,8 % pacientů s tělesnou hmotností $< 30 \text{ kg}$. Nejčastějšími reakcemi v místě vpichu byly erytém, otok, hematoma, bolest a pruritus. Všechny hlášené reakce v místě vpichu byly nezávažné příhody stupně 1 a žádná si nevyžádala ukončení léčby ani její přerušení.

Laboratorní odchylky

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

Lipidové parametry

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

GCA (Subkutánní podání)

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

Infekce

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

příhod na 100 pacientoroků) a placebo plus 52týdenní postupné vysazování (210,2/12,5 příhod na 100 pacientoroků).

Reakce v místě vpichu

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

Hematologické odchylky

Neutrofily

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

Trombocyty

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

Elepace jaterních aminotransferáz

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

Lipidové parametry

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

RA Intravenózní podání

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

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

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

V souboru dlouhodobé expozice byl celkový počet závažných infekcí 4,7 příhod na 100 pacientoroků. Zaznamenané závažné infekce, některé fatální, zahrnovaly pneumonii, celulitidu, herpes zoster, gastroenteritidu, divertikulitidu, sepsi a bakteriální artritidu. Byly zaznamenány i případy oportunních infekcí.

Intersticiální plicní onemocnění

Porucha plicních funkcí může zvýšit riziko rozvoje infekcí. Z postmarketingu byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (včetně pneumonitidy a plicní fibrózy), některé z nich skončily fatálně.

Gastrointestinální perforace

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

Reakce související s infuzí

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

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

Hematologické odchylky

Neutrofily

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

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

Trombocyty

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

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

Z postmarketingu byla velmi vzácně hlášena pancytopenie.

Elevace jaterních aminotransferáz

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

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

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

Lipidové parametry

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

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

Malignity

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

Kožní reakce

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

Imunogenita

Během léčby tocilizumabem se mohou objevit protilátky proti tocilizumabu. Může být pozorována souvislost vzniku protilátek s 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 Tyenne je biosimilární léčivý přípravek. Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské lékové agentury; <https://www.ema.europa.eu>

Mechanismus účinku

Tocilizumab se váže specificky jak na rozpustnou, tak i na 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 neoplazií.

Farmakodynamické účinky

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

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

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

RA (Subkutánní podání)

Klinická účinnost

Účinnost subkutánně podávaného tocilizumabu na zmírnění známek a příznaků RA a radiografické odpovědi byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojité zaslepených, multicentrických studiích. Pro studii I (SC-I) bylo vyžadováno, aby byli pacienti starší 18 let se středně těžkou až těžkou aktivní RA diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR, kteří měli alespoň 4 bolestivé a 4 oteklé klouby na začátku léčby. Všem pacientům byly současně podávány nebiologické DMARD. Pro studii II (SC-II) bylo vyžadováno, aby byli pacienti starší 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 podávané jednou za 4 týdny na subkutánní dávku 162 mg podávanou jednou týdně změnil u pacienta expozici. Míra se liší podle tělesné hmotnosti pacienta (zvýšení u pacientů s nižší tělesnou hmotností a snížení u pacientů s vyšší tělesnou hmotností), ale klinický výsledek je v souladu s pozorovanými výsledky u pacientů léčených intravenózně.

Klinická odpověď

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

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

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

TCZ - tocilizumab

^a - Per Protocol Population (populace podle protokolu)

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

Radiografická odpověď

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

Ve studii SC-II byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a byla vyjádřena jako změna od úvodu studie ve van der Heijde modifikovaném průměru celkového Sharp

skóre (mTSS). Ve 24. týdnu měla inhibice strukturálního poškození kloubů významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících subkutánně tocilizumab v porovnání s placebem (průměrná hodnota mTSS 0,62 versus 1,23, $p=0,0149$ van Elteren). Tyto výsledky jsou shodné s výsledky pozorovanými u pacientů léčených intravenózně podávaným tocilizumabem.

Ve studii SC-II ve 24. týdnu byly odpovědi u pacientů léčených subkutánně podávaným tocilizumabem každý druhý týden ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % a ACR70 19,7 % ve srovnání s placebem, kde odpovědi byly ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % a ACR70 5,0 %. Pacienti na začátku léčby měli průměr DAS28 6,7 v subkutánním rameni a 6,6 v rameni s placebem. Ve 24. týdnu bylo pozorováno výrazné snížení DAS28 oproti hodnotám na začátku léčby, a to o 3,1 v subkutánním rameni a o 1,7 v rameni s placebem. Skóre DAS28 < 2,6 bylo pozorováno u 32 % v subkutánním rameni a u 4,0 % v rameni s placebem.

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

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

sJIA (Subkutánní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

pJIA (Subkutánní podání)

Klinická účinnost

U pediatrických pacientů s pJIA ve věku od 1 do 17 let byla provedena 52týdenní otevřená, multicentrická studie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti ke stanovení vhodné

subkutánní dávky tocilizumabu, která měla srovnatelný farmakokinetický, farmakodynamický a bezpečnostní profil jako intravenózní režim.

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

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

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

GCA (Subkutánní podání)

Klinická účinnost

Studie WA28119 byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie superiority fáze III, která hodnotila účinnost a bezpečnost tocilizumabu u pacientů s GCA. Do studie bylo zařazeno 251 pacientů s novou nebo relabující GCA, kteří byli vždy zařazeni do jednoho ze čtyř léčebných ramen. Studie se skládala z 52týdenního zaslepeného období (část 1) a následujícího 104týdenního otevřeného prodlužovacího období (část 2). Část 2 měla za účel popsat dlouhodobou bezpečnost a udržení účinnosti po 52týdenní léčbě tocilizumabem, prozkoumat výskyt relapsu a potřebu tocilizumabu po 52 týdnech a získat informace o možném dlouhodobém steroidy šetřícím účinku tocilizumabu.

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

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

Délka léčby glukokortikoidy během vstupních vyšetření a před zahájením léčby tocilizumabem (nebo 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. 1xtýdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=49
Délka trvání (dny)				
Průměr (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Medián	42,0	41,0	41,0	42,0
Min-Max	6–63	12–82	1–87	9–87

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

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

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

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

Sekundární cílové parametry

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

Kumulativní dávka glukokortikoidu

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

Tabulka 4: Výsledky účinnosti ze studie WA28119

	Placebo + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=50	Placebo + 52 týdnů postupně vysazovaný prednison n=51	Tocilizumab 162 mg s.c. 1x týdně + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=100	Tocilizumab 162 mg s.c. každé 2 týdny + 26 týdnů postupně vysazovaný prednison n=49
Primární cílový parametr				
****Trvalá remise (skupiny tocilizumab 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 tocilizumab vs. placebo +52)				
Pacienti s odpovědí v týdnu 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Neupravený rozdíl v zastoupení (99.5% CI)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)
Ostatní sekundární cílové parametry				
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)

Doba do prvního relapsu GCA ¹ (skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (pacienti s relapsem; skupiny s tocilizumabem vs. placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09,0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (pacienti s relapsem; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Doba do prvního relapsu GCA ¹ (noví pacienti; skupiny s tocilizumabem vs. placebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Kumulativní dávka glukokortikoidu (mg)</i>				
Medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo +26 ²)	3 296,00	N/A	1 862,00*	1 862,00*
Medián v týdnu 52 (skupiny s tocilizumabem vs. placebo+52 ²)	N/A	3 817,50	1 862,00*	1 862,00*
Výzkumné cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů v týdnu 52 [§]	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 p-hodnota < 0,005

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

Remise: nepřítomnost relapsu a normalizace CRP

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

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

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

[§] Statistické analýzy nebyly prováděny

N/A – neuplatňuje se

HR – poměr rizik

CI – interval spolehlivosti

Výsledky ve vztahu ke kvalitě života

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

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

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

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

Vyšší skóre odpovídají zlepšení skóre FACIT-Fatigue i EQ5D.

RA (Intravenózní podání)

Klinická účinnost

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

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

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

Studie II, dvouletá studie s plánovanými analýzami v týdnu 24, týdnu 52 a týdnu 104 hodnotila 1 196 pacientů, kteří neměli dostatečnou klinickou odpověď na léčbu MTX. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 4 nebo 8 mg/kg nebo placebo jako zaslepená terapie po dobu 52 týdnů v kombinaci se stabilní dávkou MTX (10 mg až 25 mg týdně). Po týdnu 52 mohli všichni pacienti pokračovat v otevřené fázi léčby s tocilizumabem v dávce 8 mg/kg. Z pacientů, kteří dokončili studii a kteří byli původně randomizováni do skupiny s placebem + MTX, pokračovalo 86 % pacientů v otevřené fázi léčby tocilizumabem v dávce 8 mg/kg v roce 2. Primárním cílovým parametrem v týdnu 24 bylo procento pacientů, kteří dosáhli odpovědi dle kritérií ACR 20. V 52. týdnu a 104. týdnu byla druhým hlavním cílovým parametrem prevence poškození kloubů a zlepšení fyzických funkcí.

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

Studie IV hodnotila 1 220 pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na svoji dosavadní revmatologickou terapii, včetně jednoho nebo více DMARD. Každé čtyři týdny byl pacientům podáván tocilizumab v dávce 8 mg/kg nebo placebo v kombinaci se stálou dávkou DMARD.

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

Klinická odpověď

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

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

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

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

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

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

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

TCZ – tocilizumab

MTX – methotrexát

PBO – placebo

DMARD – Antirevmatikum modifikující průběh onemocnění

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

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

Významná klinická odpověď

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

Radiografická odpověď

Ve studii II u pacientů bez dostatečné odpovědi na léčbu MTX byla inhibice strukturálního poškození kloubů hodnocena radiograficky a vyjádřena změnou modifikovaného Sharp skóre a jeho komponent, skóre eroze a skóre zužování kloubní štěrbiny. Inhibice kloubního strukturálního poškození měla významně nižší radiografickou progresi u pacientů dostávajících tocilizumab v porovnání s kontrolami (tabulka 6).

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

Tabulka 6: Průměrné radiografické změny po týdnu 52 ve studii II

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

PBO – placebo

MTX – methotrexát

TCZ – tocilizumab

JSN – zužování kloubní štěrbiny

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

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

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

Výsledky ve vztahu ke zdraví a kvalitě života

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

Hladiny hemoglobinu

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

Tocilizumab versus adalimumab v monoterapii

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

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

Tabulka 7: Výsledek účinnosti ze studie VI (WA19924)

ADA + Placebo (IV) n=162		TCZ + Placebo (SC) 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 ^b				
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)		< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)		< 0,0001
ACR20 odpověď, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)		0,0038
ACR50 odpověď, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)		0,0002
ACR70 odpověď, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)		0,0023

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

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

Celkový klinický profil nežádoucích příhod byl mezi tocilizumabem i adalimumabem obdobný. Poměr pacientů se závažnými nežádoucími příhodami byl rovnoměrný mezi oběma léčebnými skupinami (tocilizumab 11,7 % vs. adalimumab 9,9 %). Nežádoucí účinky v rameni s tocilizumabem odpovídaly známému bezpečnostnímu profilu tocilizumabu a nežádoucí účinky byly hlášeny s podobnou četností ve srovnání s tabulkou 1. Vyšší incidence infekcí a infestací byla hlášena v rameni s tocilizumabem (48 % vs. 42 %), a to bez rozdílu v incidenci závažných infekcí (3,1 %). Obě studijní léčby vedly ke stejnému vzorci změn laboratorních bezpečnostních parametrů (snížení počtu neutrofilů a trombocytů, zvýšení ALT, AST a lipidů), rozsah těchto změn a četnost zaznamenaných abnormalit však byly vyšší u tocilizumabu ve srovnání s adalimumabem. U 4 (2,5 %) pacientů v rameni s tocilizumabem a 2 (1,2 26 %) pacientů v rameni s adalimumabem se objevil pokles počtu neutrofilů CTC stupně 3 nebo 4. U (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 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 obdobná jako známý bezpečnostní profil tocilizumabu a nebyly pozorovány žádné nové nebo neočekávané nežádoucí účinky (viz tabulka 1).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

RA

Intravenózní podání

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci populace farmakokinetických analýz databází složených z 3 552 pacientů s RA léčeným podáním hodinové infuze 4 nebo 8 mg/kg tocilizumabu každé 4 týdny po dobu 24 týdnů nebo podáním 162 mg tocilizumabu subkutánně buď jednou týdně, nebo každý druhý týden po dobu 24 týdnů.

Následující parametry (předpokládaný průměr $\pm$ SD, standardní odchylka) se odhadly pro dávku 8 mg/kg tocilizumabu podávanou jednou za 4 týdny: plochy pod křivkou plasmatických koncentrací (AUC) v ustáleném stavu $=38\,000 \pm 13\,000 \mu\text{g h/ml}$, minimální koncentrace ($C_{\min}$) $=15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ a maximální koncentrace ($C_{\max}$) $=182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$ a kumulační poměry pro AUC a $C_{\max}$ byly malé, 1,32 resp. 1,09. Akumulační poměr byl vyšší u $C_{\min}$ (2,49), což bylo očekáváno na základě přispění nelineární clearance při nižších koncentracích. Ustálený stav po prvním podání byl dosažen po 8 týdnech u AUC a po 20 týdnech u $C_{\min}$. AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$ tocilizumabu vzrůstalo se stoupající tělesnou hmotností. Při tělesné hmotnosti ≥ 100 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 u tocilizumabu při vyšších expozicích zplošťuje, což vede k nižšímu nárůstu účinnosti pro každé další navýšení koncentrace tocilizumabu, takže u pacientů léčených tocilizumabem v dávce > 800 mg nedochází již k žádnému smysluplnému zvýšení účinnosti. Proto nejsou dávky tocilizumabu 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 stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze a byla 9,5 ml/h. Na koncentraci závislá nelineární clearance hraje hlavní roli ve snižování koncentrací tocilizumabu. Jakmile je cesta nelineární clearance jednou saturována při vyšších koncentracích tocilizumabu, je clearance určována hlavně lineární clearancí.

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

Linearita

Farmakokinetické parametry tocilizumabu se postupem času nezměnily. Při dávkách 4 a 8 mg/kg podávaných jednou za 4 týdny bylo pozorováno 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 x a hodnota $C_{\min}$ 30 x vyšší než při dávce 4 mg/kg.

Subkutánní podání

Farmakokinetika tocilizumabu byla určena za pomoci farmakokinetické analýzy populace v databázi složené z 3 552 pacientů s RA léčeným podáním 162 mg subkutánně každý týden, 162 mg subkutánně každý druhý týden a 4 nebo 8 mg/kg intravenózně každé 4 týdny po dobu 24 týdnů. Farmakokinetické parametry tocilizumabu byly s časem neměnné. U dávky 162 mg podané každý týden byl 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 $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Akumulační poměry byly pro AUC 6,32, $C_{\min}$ 6,30 a $C_{\max}$ 5,27. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, $C_{\min}$ a $C_{\max}$.

U dávky 162 mg podané každý druhý týden byl 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 $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Akumulační poměry byly pro AUC 2,67, $C_{\min}$ 6,02 a $C_{\max}$ 2,12. Ustálený stav byl dosažen po 12 týdnech u AUC, $C_{\min}$ a po 10 týdnech u $C_{\max}$.

Absorpce

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

Eliminace

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

sJIA

Subkutánní podání

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

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

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

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

Celková clearance tocilizumabu byla závislá na koncentraci a je součtem lineární a nelineární clearance. Lineární clearance byla stanovena odhadem jako parametr v populační farmakokinetické analýze jako 5,7 ml/h u pediatrických pacientů se systémovou juvenilní idiopatickou artritidou.

Účinný $t_{1/2}$ po subkutánním podání tocilizumabu pacientům se sJIA je do 14 dnů v režimu 162 mg každý týden i každé 2 týdny během intervalu podávání v ustáleném stavu.

pJIA

Subkutánní podání

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

tělesnou hmotností ≥ 30 kg) nebo 162 mg podanou subkutánně každé 3 týdny (pacienti s tělesnou hmotností < 30 kg).

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

Populační farmakokinetická analýza pacientů s pJIA prokázala vliv tělesného rozměru na lineární clearance, a proto má být zváženo dávkování na základě tělesné hmotnosti (viz tabulka 9).

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

GCA

Subkutánní podání

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

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

PK parametr tocilizumabu	Subkutánní podání	
	162 mg každé 2 týdny	162 mg jedenkrát 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} (μg/ml)	16,2±11,8	71,3±30,1
Koeficient kumulace C _{max}	2,18	8,88
Koeficient kumulace C _{min}	5,61	9,59
Koeficient kumulace C _{průměr} nebo AUC _τ *	2,81	10,91

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

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

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

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Eliminace

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Žádné formální studie účinků poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tocilizumabu nebyly provedeny. Většina pacientů s RA a GCA v populačních farmakokinetických analýzách měla normální funkci ledvin nebo lehkou poruchu funkce ledvin. Střední porucha funkce ledvin (clearance kreatininu odhadnutá podle Cockcrofta-Gaulta vzorce) neovlivňovalo farmakokinetiku tocilizumabu.

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

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

Porucha funkce jater

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

Věk, pohlaví a etnikum

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání 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 efekt IL-6 na maligní progresi a rezistenci k apoptóze u různých typů nádorů. Tyto údaje nepoukazují na významné riziko vzniku a progresu nádorového onemocnění při léčbě tocilizumabem. Při chronické depleci IL-6 u 6měsíčních chronických studiích toxicity u opic *Cynomolgus* ani u myší s deficitem IL-6 nebyly pozorovány proliferální léze.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

arginin
histidin
kyselina mléčná
chlorid sodný
polysorbát 80 (E 433)
kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524) (pro úpravu pH)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Vzhledem k tomu, že studie kompatibility nejsou k dispozici, tak nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

Předplněná pera mohou být jednorázově uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 14 dnů. Předplněná pera musí být chráněna před světlem a zlikvidována, pokud nejsou použita do 14 dnů při pokojové teplotě (do 30°C) nebo do data expirace, podle toho, co nastane dříve.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,9 ml roztoku v předplněné stříkačce (sklo třídy I) s nasazovací jehlou z nerezové oceli s bezlatexovým uzávěrem jehly, s pístovou zátkou (brombutylová pryž) obsahující 162 mg přípravku Tyenne sestavené do předplněného pera.

Velikosti balení po 1 a 4 předplněných per a vícečetná balení obsahující 12 (3 balení po 4) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Přípravek Tyenne je dodáván v předplněném peru k jednorázovému použití. Po vyjmutí předplněného pera z chladničky je třeba před podáním přípravku Tyenne počkat 45 minut, než předplněné pero dosáhne pokojové teploty. Pero se nesmí protřepávat.

Po odstranění krytu jehly musí být injekce aplikována ihned, aby se zabránilo vysychání léku a ucpání jehly. Pokud předplněné pero není použito ihned po sejmutí krytu, musí se vyhodit do nádoby na ostré předměty a použít nové předplněné pero.

Pokud se po stisknutí aktivačního tlačítka oranžový proužek neposune, musí se předplněné pero vyhodit do nádoby na ostré předměty. **Předplněné pero se nesmí používat opakovaně.** Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

Přípravek se nesmí používat, pokud je zakalený nebo obsahuje částice, má jakoukoli jinou barvu kromě bezbarvé až světle žluté nebo pokud je jakákoliv část předplněného pera poškozena.

Podrobný návod k aplikaci léčivého přípravku Tyenne předplněné pero je uveden v příbalové informaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2023

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/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/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Merck Serono S.A
Chemin du Fenil 25, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Švýcarsko

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

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 data pro předložení PSUR a aktualizace RMP shodují, mohou být předloženy současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) poskytne edukační balíček zahrnující terapeutické indikace RA, sJIA, pJIA a GCA, zaměřený pro všechny lékaře, u kterých se očekává, že budou předepisovat/používat přípravek Tyenne, obsahující následující:

- Informační balíček pro lékaře
- Informační balíček pro zdravotnické pracovníky
- Informační balíček pro pacienta

Držitel rozhodnutí o registraci musí odsouhlasit obsah a formát edukačního materiálu, včetně komunikačního plánu (zahrnující způsob distribuce), ve spolupráci s národním orgánem ještě před jeho distribucí.

Informační balíček pro lékaře má obsahovat následující základní součásti:

- Odkaz na Souhrn údajů o přípravku (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Vypočet dávky (pacienti s RA, sJIA a pJIA), přípravu infuze a rychlost podávání infuze
- Riziko závažných infekcí
 - Přípravek nesmí být podáván pacientům s aktivní nebo suspektní infekcí
 - Přípravek může zmírňovat známky a příznaky akutní infekce, což může vést

k opožděné diagnóze

- Riziko hepatotoxicity
 - Při zvažování zahájení léčby tocilizumabem má být postupováno se zvýšenou opatrností u pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz ALT nebo AST nad 1,5x ULN. Pacientům se zvýšenými hladinami ALT nebo AST nad 5x ULN se léčba nedoporučuje.
 - U pacientů s RA, GCA, pJIA a sJIA je třeba ALT/AST monitorovat jednou za 4 až 8 týdnů po dobu prvních 6 měsíců léčby a následně jednou za 12 týdnů. Doporučené úpravy dávkování, včetně ukončení podávání tocilizumabu na základě hodnot aminotransferáz jsou uvedeny v SmPC v bodě 4.2.
- Riziko gastrointestinálních perforací především u pacientů s anamnézou divertikulitidy nebo střevních ulcerací
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky léku
- Informační balíček pro pacienta (předávaný pacientům zdravotnickými pracovníky)
- Pokyny pro diagnostiku syndromu aktivace makrofágů u pacientů se sJIA
- Doporučení pro přerušování dávkování u pacientů se sJIA a pJIA

Informační balíček pro zdravotnické pracovníky má obsahovat následující základní součásti:

- Prevence léčebných chyb a reakcí souvisejících s injekcí/infuzí
 - Příprava injekce/infuze
 - Rychlost podávání infuze
- Sledování pacienta z důvodu možných reakcí souvisejících s injekcí/infuzí
- Podrobnosti o tom, jak hlásit závažné nežádoucí účinky

Informační balíček pro pacienta má obsahovat následující základní součásti:

- Příbalovou informaci pro pacienta (s návodem pro subkutánní podání) (např. odkaz na webové stránky EMA)
- Kartu pacienta
- upozorňující na riziko vzniku infekcí, které, pokud se neléčí, mohou být závažné.
- Navíc se některé dříve prodělané infekce mohou objevit znovu.
- upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tyenne se mohou rozvinout komplikace divertikulitidy, které, pokud se neléčí, mohou být závažné.
- upozorňující na riziko, že u pacientů používajících přípravek Tyenne se může vyvinout závažné poškození jater. Pacienti budou monitorováni pomocí funkčních jaterních testů. Pacienti mají ihned informovat svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterní toxicity zahrnující únava, bolest břicha a ikterus.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO INJEKČNÍ LAHVIČKU (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tyenne 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

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, E 433, E 507 a/nebo E 524, voda pro injekci.

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/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní infuze po naředění.
Naředěný přípravek použijte 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 ve vnější krabičce, 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**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. 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:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tyenne 20 mg/ml sterilní koncentrát
tocilizumab
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**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

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, E 433, E 507 a/nebo E 524, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

1 předplněná injekční stříkačka

4 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněné injekční stříkačky lze jednorázově uchovávat až 14 dní při teplotě do 30 °C.

Předplněné injekční stříkačky uchovávejte ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: / /

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tyenne 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tyenne 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - PŘEDPLNĚNÉ PERO – (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, E 433, E 507 a/nebo E 524, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok v předplněném peru

1 předplněné pero

4 předplněná pera

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněná pera lze jednorázově uchovávat až 14 dní při teplotě 30 °C nebo nižší.

Předplněná pera uchovávejte ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - PŘEDPLNĚNÉ PERO – (S BLUE BOXEM) – vícečetné balení****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, E 433, E 507 a/nebo E 524, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok v předplněném peru
Vícečetné balení: 12 (3 balení po 4) předplněných per.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněná pera lze jednorázově uchovávat až 14 dní při teplotě 30 °C nebo nižší.

Předplněná pera uchovávejte ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1754/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA - PŘEDPLNĚNÉ PERO - (BEZ BLUE BOXU) - vícečetné balení****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněném peru
tocilizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 162 mg tocilizumabu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, E 433, E507 a/nebo E524, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok v předplněném peru

4 předplněná pera. Součástí vícečetného balení, nemůžou být prodávány samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněná pera lze jednorázově uchovávat až 14 dnů při teplotě 30 °C nebo nižší.

Předplněná pera uchovávejte ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Datum vyjmutí z chladničky: / /

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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1754/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

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

Tyenne 162 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:

SN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Tyenne 162 mg injekce
tocilizumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

162 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tyenne 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek podán, 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 před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Tyenne.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Tyenne a k čemu se používá

Přípravek Tyenne 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 Tyenne napomáhá zmírňovat příznaky, jako jsou bolest a otok kloubů a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tyenne zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

- **Přípravek Tyenne se používá k léčbě dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitního onemocnění, v případech, kdy předcházející léčby nebyly dostatečně účinné. Přípravek Tyenne se obvykle podává v kombinaci s methotrexátem. Přípravek Tyenne se však může podávat samostatně, pokud lékař rozhodne, že methotrexát není vhodný.
- Přípravek Tyenne se rovněž používá k léčbě dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.
- **Přípravek Tyenne se používá k léčbě dětí se sJIA.** Přípravek Tyenne 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 Tyenne se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **Přípravek Tyenne se používá k léčbě dětí s pJIA.** Tyenne se používá u dětí ve věku 2 let a starších s aktivní **polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů. Přípravek Tyenne se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.
- **Přípravek Tyenne se používá k léčbě dospělých a dětí od 2 let s těžkým nebo život ohrožujícím syndromem z uvolnění cytokinů (CRS),** což je nežádoucí účinek u pacientů léčených T-lymfocyty upravenými pomocí chimérického antigenního receptoru (CAR) používanými k léčbě některých typů nádorových onemocnění.
- **Přípravek Tyenne 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 bude přípravek Tyenne podán

Přípravek Tyenne Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na tocilizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže máte aktivní, závažnou infekci.

Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře podávající infuzi.

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Tyenne podán, se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otok rtů nebo kožní vyrážku, během podávání infuze nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři.**
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tyenne může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tyenne 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 měl(a) **vředy ve střevě nebo divertikulitidu** (zánět střevních výčlipek), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny výměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tyenne používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- jestliže jste pacient(ka), který(á) 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 Tyenne, není-li zapotřebí okamžité zahájení léčby. Určité typy vakcín se při léčbě přípravkem Tyenne nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tyenne může i tak být podáván.

- jestliže máte **rizikové faktory srdečních onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Tyenne sledovat.
- jestliže máte středně těžkou, nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, Lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tyenne 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 Tyenne se nedoporučuje používat u dětí do 2 let věku.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Tyenne

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte (nebo které užívá Vaše dítě, pokud je pacientem), nebo které jste v nedávné době užíval(a). To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu. Přípravek Tyenne má vliv na způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek, tak **informujte svého lékaře**:

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

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

Těhotenství a kojení

Přípravek Tyenne se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

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

Dostupné údaje nenaznačují jakýkoli vliv na plodnost při této léčbě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, nemáte řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Tyenne obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,24 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml. To odpovídá 0,012 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Přípravek Tyenne se však ředí v infuzním roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo 4,5 mg/ml (0,45%). To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,8 mg polysorbátu 80 v jedné 80 mg/4ml injekční lahvičce, 2 mg polysorbátu 80 v jedné 200 mg/10ml injekční lahvičce a 4 mg polysorbátu 80 v jedné 400 mg/20ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tyenne podává

Tento přípravek je dostupný na lékařský předpis.

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

Dospělí pacienti s RA

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

Přípravek Tyenne 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 Tyenne závisí na Vaší 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 Tyenne 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 Tyenne závisí na Vaší 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 Tyenne jednou za 4 týdny infuzí do žíly (intravenózní infuzí) trvající jednu hodinu.

Pacienti s CRS

Obvyklá dávka přípravku Tyenne je **8 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte 30 nebo více**.

Dávka je **12 mg na každý kilogram tělesné hmotnosti, pokud vážíte méně než 30 kg**.

Přípravek Tyenne lze podávat samostatně nebo v kombinaci s kortikosteroidy.

Pacienti s covidem-19

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

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Tyenne, než mělo

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

Jestliže jste vynechal(a) dávku přípravku Tyenne

Jelikož Vám přípravek Tyenne podává lékař nebo 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 Tyenne

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Tyenne bez rady se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání 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 Tyenne.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

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

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

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce

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

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve to sdělte svému lékaři.**

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- infekce plic (zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- zadržování tekutin (otoky) dolních končetin, nárůst tělesné hmotnosti

- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

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

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- 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 účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, průjem, snížený počet bílých krvinek a zvýšení jaterních enzymů.

Děti s pJIA

Nežádoucí účinky u pacientů s pJIA byly obecně podobné účinkům zaznamenaným u dospělých s RA. Výskyt některých nežádoucích účinků byl častější: zánět sliznice nosu a krku, bolest hlavy, pocit na zvracení (nauzea) a snížený počet bílých krvinek.

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](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tyenne uchovávat

Uchovávejte přípravek Tyenne mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

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

Uchovávejte injekční lahvičku ve vnější krabičce, aby byla chráněna před světlem.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tyenne 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).
 - Pomocnými látkami jsou arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524), voda pro injekci.
- Pokud jde o sodík a polysorbát 80, viz výše bod 2 "Přípravek Tyenne obsahuje sodík" a "Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80".

Jak přípravek Tyenne vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tyenne je koncentrát pro infuzní roztok. Koncentrát je čirá až opalizující, bezbarvá až nažloutlá tekutina.

Přípravek Tyenne se dodává v injekčních lahvičkách obsahujících 4 ml, 10 ml a 20 ml koncentráту pro infuzní roztok. Jedno balení obsahuje 1 nebo 4 injekční lahvičky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

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 mají být před podáváním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic nebo diskolorací. Aplikován smí být pouze čirý až opalizující, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic. K přípravě přípravku Tyenne používejte sterilní jehlu a injekční stříkačku.

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

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

Použití u pediatrické populace

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

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

Pacienti se sJIA a CRS s tělesnou hmotností < 30 kg

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

Pacienti s pJIA s tělesnou hmotností < 30 kg

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

Přípravek Tyenne je určen pouze k jednorázovému použití.

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek podán, 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 před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Tyenne.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Tyenne a k čemu se používá

Přípravek Tyenne 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 Tyenne se používá k léčbě:

- **dospělých** se středně těžkou až těžkou **aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitního onemocnění, v případech, kdy předcházející léčby nebyly dostatečně účinné.
- **k léčbě dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou (RA)**, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.

Přípravek Tyenne napomáhá zmírňovat příznaky RA, jako jsou bolest a otok kloubů, a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tyenne zpomaluje poškození chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

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

- **dospělých s onemocněním tepen nazývaným obrovskobuněčná arteritida (GCA)**, způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a

krku. K příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelisti. Následkem onemocnění může být cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek Tyenne 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 znovu vzplanutí GCA. Přidání přípravku Tyenne k léčbě může zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu onemocnění GCA.

- **děti a dospívajících starších 1 roku s aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů, horečku a vyrážku.

Přípravek Tyenne se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **Děti a dospívajících ve věku 2 let a starších s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů.

Přípravek Tyenne se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

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

Nepoužívejte přípravek Tyenne

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

Pokud se Vás něco z uvedeného týká, sdělte to svému lékaři. Přípravek Tyenne nepoužívejte.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tyenne se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otok rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivka nebo kožní vyrážka, během podávání injekce nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři**.
- jestliže se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky alergické reakce po podání přípravku Tyenne, nepodávejte si další dávku, dokud nebudete informovat svého lékaře a také dokud Vám lékař neřekne, abyste si podal(a) další dávku.
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tyenne může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tyenne 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 měl(a) **vředy ve střevě nebo divertikulitidu** (střevní výčlipky), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolest břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tyenne používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- jestliže pacient(ka), který(á) byl(a) **v nedávné době očkován(a)** nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Tyenne, není-li zapotřebí okamžité zahájení léčby. Určité typy vakcín se při léčbě přípravkem Tyenne nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tyenne může i tak být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory srdečních onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Tyenne sledovat.
- jestliže máte středně těžkou, nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tyenne 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 Tyenne předplněná stříkačka se nedoporučuje používat u dětí mladších 1 roku.

Přípravek Tyenne nesmí být podáván dětem se sJIA (systémová juvenilní idiopatická artritida) s tělesnou hmotností do 10 kg.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Tyenne

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Přípravek Tyenne mít vliv na způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek, tak **informujte svého lékaře**:

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

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

Těhotenství a kojení

Přípravek Tyenne se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Tyenne obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,9 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v jedné 162 mg/0,9ml injekční stříkačce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tyenne 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.

Dospělí pacienti s RA nebo GCA

Doporučená dávka pro dospělé s RA (revmatoidní artritidou) a GCA (obrovskobuněčnou arteritidou) je 162 mg (obsah 1 předplněné injekční stříkačky) podaná jednou týdně.

Děti a dospívající se sJIA (ve věku 1 rok a starší)

Obvyklá dávka přípravku Tyenne závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- Pokud vážíte **méně než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah jedné předplněné stříkačky) podávaná jednou za 2 týdny.
- Pokud vážíte **30 kg nebo více**, dávka je 162 mg (obsah jedné předplněné stříkačky) podávaná jednou týdně.

Děti a dospívající s pJIA (ve věku 2 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku Tyenne závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- Pokud vážíte **méně než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah jedné předplněné stříkačky) podávaná jednou za 3 týdny.
- Pokud vážíte **30 kg nebo více**, dávka je 162 mg (obsah jedné předplněné stříkačky) podávaná jednou za 2 týdny.

Přípravek Tyenne se podává podkožní (subkutánní) injekcí. Ze začátku Vám může injekci přípravku Tyenne podávat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař však může rozhodnout, že si můžete injekci přípravku Tyenne podat sám(a). V tomto případě budete proškolen(a), jak si sám(a) podat injekci přípravku Tyenne. Rodiče a opatrovníci budou vyškoleni, jak podávat injekci přípravku Tyenne pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami, jako jsou například děti.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce sobě nebo dítěti, o kterého pečujete. Podrobné „Informace o použití“ naleznete na konci této příbalové informace.

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

Jelikož je přípravek Tyenne v předplněné stříkačce, je nepravděpodobné, že by ho bylo podáno více. 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 Tyenne přesně podle pokynů lékaře. Zkontrolujte si termín další dávky.

- Pokud uplyne od vynechání týdenní dávky méně než 7 dnů, použijte dávku následující den poté, kdy byla plánovaná.
- Pokud uplyne od vynechání dávky, kterou používáte 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 Tyenne, zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže dítě nebo dospívající s pJIA vynechá nebo zapomene dávku

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

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tyenne

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Tyenne 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 můžou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Tyenne.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

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

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

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce

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

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve to sdělte svému lékaři.**

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- infekce horních cest dýchacích s typickými příznaky, jako jsou kašel, ucpaný nos, rýma, bolest v krku a bolest hlavy
- vysoká hladina tuků (cholesterolu) v krvi
- reakce v místě podání injekce.

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- infekce plic (zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- zadržování tekutin (otoky) dolních končetin, nárůst tělesné hmotnosti
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

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

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- 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, nauzea (pocit na zvracení) a nižší počet bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

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](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tyenne uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici 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.

Uchovávejte předplněné injekční stříkačky ve vnější krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněné injekční stříkačky mohou být uchovávány při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 14 dní. Předplněné injekční stříkačky musí být chráněny před světlem a zlikvidovány, pokud nejsou použity do 14 dní při pokojové teplotě (do 30 °C) nebo do data expirace, podle toho, co nastane dříve.

Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy nebo jakákoli část předplněné injekční stříkačky se zdá být poškozená.

S předplněnou injekční stříkačkou se nesmí třepat.

Po odstranění víčka musí být injekce podána okamžitě, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud předplněná injekční stříkačka není po odstranění víčka použita okamžitě, musíte ji zlikvidovat (vyhodit) do nádoby na ostré předměty a musí být použita nová předplněná stříkačka.

Pokud po vpíchnutí jehly (injekce) nemůžete stlačit píst, musíte tuto injekční stříkačku zlikvidovat (vyhodit) do nádoby na ostré předměty a použít novou předplněnou injekční stříkačku.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tyenne obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.
Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,9 ml obsahuje 162 mg tocilizumabu.
- Pomocnými látkami jsou arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524), voda pro injekci.
- Pokud jde o sodík a polysorbát 80, viz výše bod 2 "Přípravek Tyenne obsahuje sodík" a "Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80".

Jak přípravek Tyenne vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tyenne je injekční roztok. Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlý.

Přípravek Tyenne se dodává v předplněné injekční stříkačce o objemu 0,9 ml, obsahující 162 mg tocilizumabu injekčního roztoku.

Jedno balení obsahuje 1, 4 nebo 12 předplněných injekčních stříkaček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

Předtím, než začnete používat předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne nebo předtím, než Vám je pokaždé přípravek předepsán, přečtěte si tento návod k použití.

Důležité informace:

- Přečtěte si informace pro pacienta, které jsou dodávány s předplněnou injekční stříkačkou přípravku Tyenne, kde jsou uvedeny důležité informace, které potřebujete znát, než začnete přípravek používat.
- Než poprvé použijete předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne, ujistěte se, že Vám nebo Vašemu ošetřovateli lékař ukáže, jak se přípravek správně používá. Všimněte si, že injekční stříkačka je dodávána v otevřeném plastovém obalu.
- Nevidomí pacienti, nebo pacienti s poruchou zraku nemají používat předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne bez pomoci osoby vyškolené v používání předplněné injekční stříkačky přípravku Tyenne.
- Pokud máte jakékoli otázky či obavy, poraďte se se svým lékařem.

Uchovávání předplněných injekčních stříkaček přípravku Tyenne:

- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původní krabičce v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původní krabičce, aby byla chráněna před světlem.
- Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dosah a dohled dětí.

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne, která byla zmrazená nebo ponechána na přímém slunci, **nepoužívejte**, protože by to mohlo způsobit zdravotní problémy.

Použití předplněné injekční stříkačky přípravku Tyenne

- Vždy aplikujte přípravek Tyenne způsobem, který Vás naučil lékař.
- Předplněná injekční stříkačka přípravku Tyenne je určena pouze k jednorázovému použití.

Nesdílejte svou předplněnou injekční stříkačku Tyenne s jinou osobou. Můžete nakazit jinou osobu infekcí nebo ji od ní dostat.

- Předplněná injekční stříkačka přípravku Tyenne má průhledný chránič jehly, který jehlu po dokončení injekce zakryje.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, je-li krabička otevřená nebo poškozená.

Nepoužívejte předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch.

Předplněná injekční stříkačka může být poškozená, i když poškození nevidíte.

Nesundávejte kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraveni si injekci aplikovat.

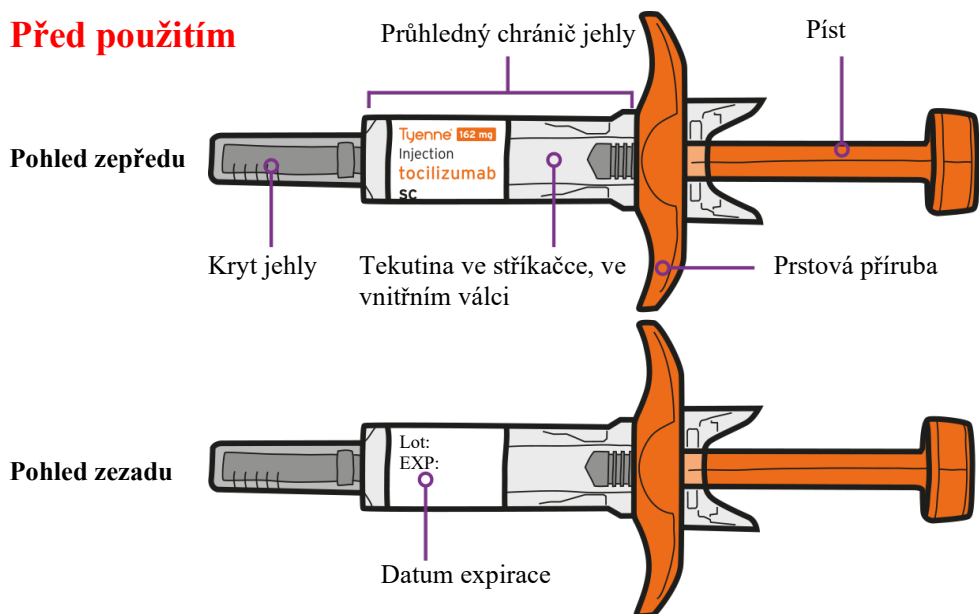
Nepokoušejte se znovu použít předplněnou injekční stříkačku, protože by to mohlo vést k infekci.

Cestování s předplněnou injekční stříkačkou přípravku Tyenne

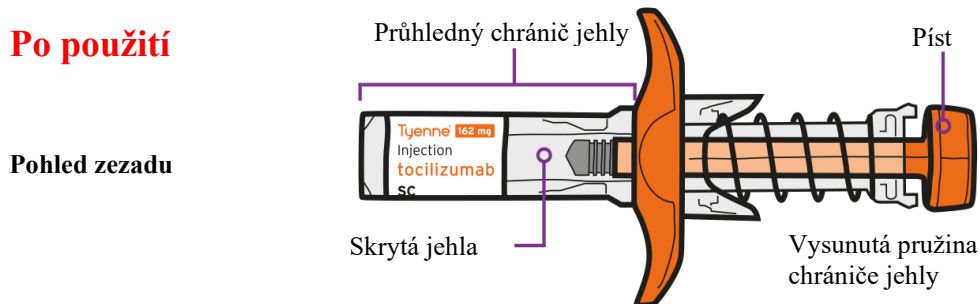
- V případě potřeby, například při cestování, lze předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne uchovávat při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 14 dnů.
- Vyhoďte (zlikvidujte) přípravek Tyenne, který byl uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C) a nebyl použit do 14 dnů.
- Při cestování letadlem se vždy informujte u své letecké společnosti a lékaře, zda si můžete injekce svého léku vzít s sebou. Vždy mějte přípravek Tyenne v příručním zavazadle, protože v zavazadlovém prostoru letadla může být velmi chladno a přípravek Tyenne by mohl zmrznout.

Předplněná injekční stříkačka přípravku Tyenne

Před použitím



Po použití



obr. A

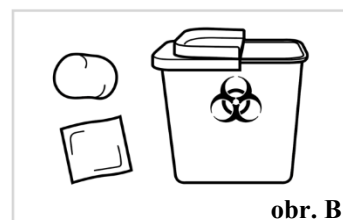
Před podáním injekce se **nepokoušejte** aktivovat průhledný chránič jehly.

KROK 1: Připravte se na injekci

1.1. Připravte si čistý, rovný povrch jako je například stůl nebo pracovní deska na dobře osvětleném místě

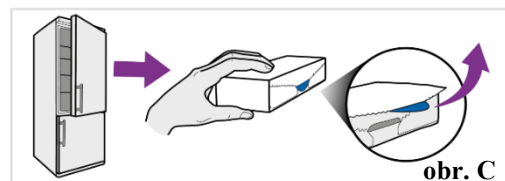
1.2. Potřebný materiál (**obrázek B**):

- 1 tampon napuštěný alkoholem k očištění místa před injekcí
- 1 sterilní vatový tampon nebo gázu k použití po injekci
- 1 nádoba na ostré předměty pro bezpečnou likvidaci krytu jehly a použité stříkačky (viz **krok 7 „Vyhoďte injekční stříkačku“**)



obr. B

1.3. Vyjměte krabičku přípravku Tyenne z chladničky a otevřete ji (**obrázek C**)



obr. C

1.4. Vyjměte plastovou vaničku Tyenne z krabičky: Položte plastovou vaničku s předplněnou injekční stříkačkou na čistý povrch.

1.5. Před použitím nechte předplněnou injekční stříkačku v její plastové vaničce při pokojové teplotě po dobu alespoň 30 minut, aby lék dosáhl pokojové teploty (viz **obrázek D**).

Injekce studeného léčivého přípravku může způsobit, že se při injekci budete cítit nepohodlně a bude obtížné stlačení pístu.

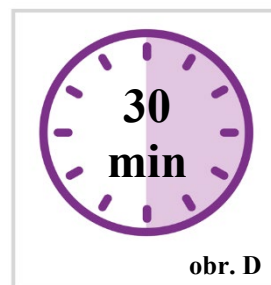
Proces zahřívání žádným způsobem **neurychlujte**, např. v mikrovlnné troubě nebo vložením stříkačky do horké vody nebo na přímé sluneční záření.

Nesundávejte kryt jehly, dokud předplněná injekční stříkačka přípravku Tyenne nedosáhne pokojové teploty.

1.6. Připravte a zkontrolujte si záznamy o předchozích místech vpichu. To Vám pomůže vybrat vhodné místo pro tuto injekci (viz **krok 8 „Zaznamenejte si injekci“**).

KROK 2: Umyjte si ruce

2.1 Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou, usušte je čistým ručníkem (**obrázek E**).



obr. D

KROK 3: Zkontrolujte injekční stříkačku

Vyjměte předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne z plastové vaničky

- Umístěte dva prsty na obě strany doprostřed průhledného krytu jehly.
- Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku tahem nahoru a ven z vaničky (**obrázek F**).

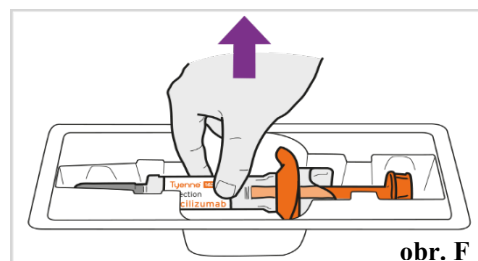
Nezvedejte předplněnou injekční stříkačku za píst nebo kryt jehly. Mohlo by dojít k poškození předplněné injekční stříkačky nebo aktivaci průhledného chrániče jehly.

3.1. Zkontrolujte předplněnou injekční stříkačku a ujistěte se, že:

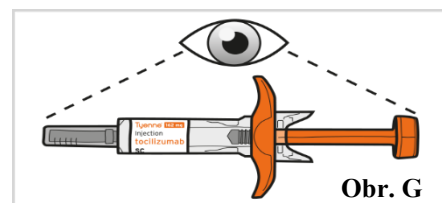
- Předplněná injekční stříkačka, průhledný chránič jehly a kryt jehly nejsou prasklé nebo poškozené (**obrázek G**).
- Kryt jehly je bezpečně připevněn (**obrázek H**).



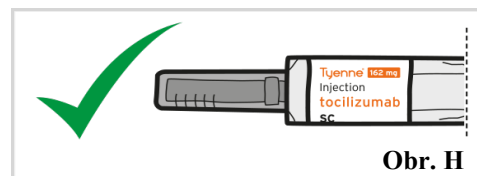
obr. E



obr. F

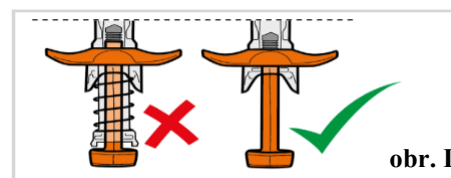


Obr. G



Obr. H

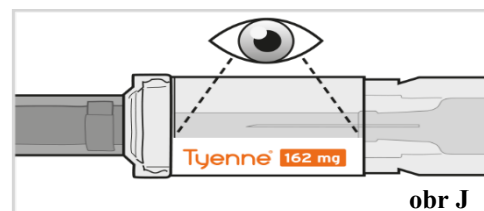
- Pružina chrániče jehly není vysunutá (**obrázek I**)



Stříkačku **nepoužívejte**, pokud vykazuje jakkoli známky poškození. Pokud je poškozena, okamžitě zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi a vyhod'te injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 7 „Vyhod'te injekční stříkačku“**).

3.2. Zkontrolujte tekutinu přes průhledné okénko stříkačky, abyste se ujistili, že:

- Kapalina je čirá a bezbarvá až světle žlutá a bez částic a vloček (**obrázek J**).



Předplněnou injekční stříkačku nepoužívejte, pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu, obsahuje částice nebo vločky nebo jeví známky poškození. Pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu, obsahuje částice nebo vločky, okamžitě zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi a vyhod'te injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 7 „Vyhod'te injekční stříkačku“**).

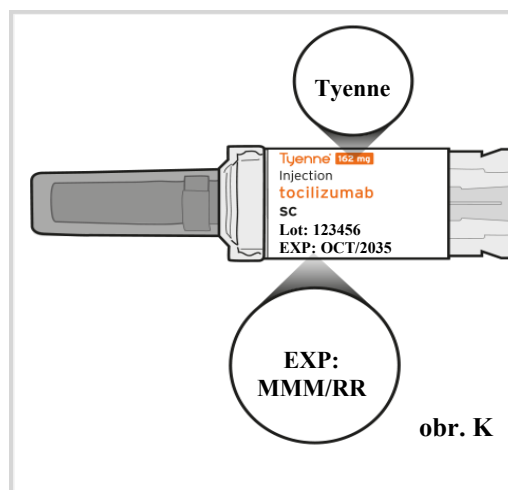
3.3. Zkontrolujte štítek na předplněné injekční stříkačce, abyste se ujistili, že:

- Název na předplněné injekční stříkačce je Tyenne (**obrázek K**).
- Neuplynulo datum expirace (EXP:) na předplněné injekční stříkačce (**obrázek K**).

Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte**, pokud:

- Název na předplněné injekční stříkačce není Tyenne.
- Datum expirace na předplněné injekční stříkačce uplynulo.

Pokud na štítku není název Tyenne nebo uplynulo datum expirace, kontaktujte ihned svého lékaře nebo lékárníka a vyhod'te předplněnou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (viz **Krok 7 „Vyhod'te injekční stříkačku“**).

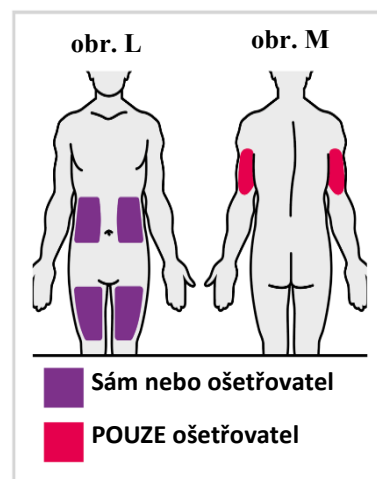


KROK 4: Vyberte místo vpichu

4.1. Vyberte místo vpichu (**obrázek L**):

- Přední strana stehen, nebo
- Oblast břicha (spodní část břicha), kromě 5 cm kolem pupku.
- Pokud podáváte injekci někomu jinému, můžete použít zadní část paže (**obrázek M**).

Nepokoušejte se sami používat oblast nadloktí. Aplikujte injekci pouze do vyznačených míst.



4.2. Pro každou novou injekci si zvolte jiné místo vpichu (alespoň 3 cm od místa, kde jste si naposledy aplikovali injekci), abyste snížili riziko zarudnutí, podráždění nebo jiné kožní problémy.

Neaplikujte injekci do oblasti, která je bolavá (citlivá), pohmožděná, zarudlá, tvrdá, zjizvená nebo kde máte strie, mateřská znaménka nebo tetování.

Pokud máte psoriázu, **neaplikujte** injekci do žádných lézí nebo červených, ztlustlých, vyvýšených nebo šupinatých skvrn.

KROK 5: Očistěte místo vpichu

5.1 Kůži v místě vpichu otřete krouživými pohyby tampónem napuštěným alkoholem (**obrázek N**). Před aplikací injekce nechte kůži zaschnout.



KROK 6: Aplikujte si injekci

6.1. Až budete připraven(a) k injekci, sejměte kryt jehly

- Jednou rukou držte předplněnou injekční stříkačku za průhledný chránič jehly (**obrázek O**).
- Druhou rukou sejměte kryt jehly tak, že kryt rovně stáhnete (**obrázek O**).

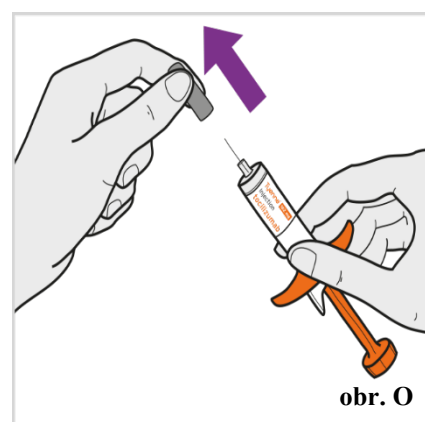
Při odstraňování krytu jehly **nedržte** píst.

Pokud nemůžete sejmout kryt jehly, požádejte o pomoc ošetřovatele nebo kontaktujte svého lékaře.

- Odhodte kryt jehly do nádoby na ostré předměty.

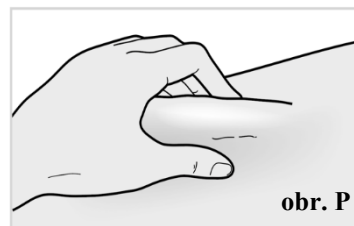
Na špičce jehly můžete vidět kapky tekutiny. To je normální a neovlivní dávku Vašeho léku.

Po vyjmutí jehly se **nedotýkejte** jehly a nedovolte, aby se dotkla jakéhokoli povrchu po odstranění krytu jehly, protože to může způsobit náhodné píchnutí jehlou.



6.2. Stiskněte kůži

- Volnou rukou jemně sevřete oblast, kam chcete injekci podat (aniž byste ji mačkali nebo se jí dotýkali), a pevně ji držte, abyste se vyhnuli aplikaci injekce do svalu (**obrázek P**). Injekce do svalu může způsobit nepříjemný pocit při injekci.

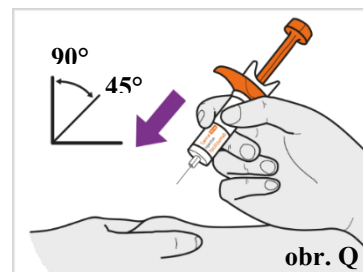


6.3. Zaveďte jehlu

Držte předplněnou injekční stříkačku jako tužku.

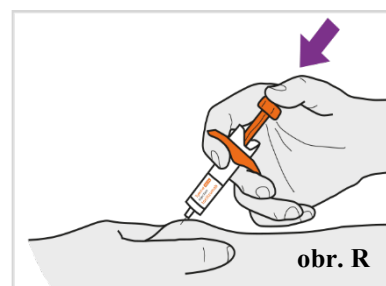
- Rychlým, krátkým pohybem zasuňte jehlu celou do stisknuté kůže pod úhlem 45° až 90° (**obrázek Q**). Aplikujte injekci pod úhlem, který Vám určil lékař.

Je důležité použít správný úhel, abyste se ujistili, že lék je podán do podkoží (do tukové tkáně), jinak by injekce mohla být bolestivá a lék by nemusel účinkovat.

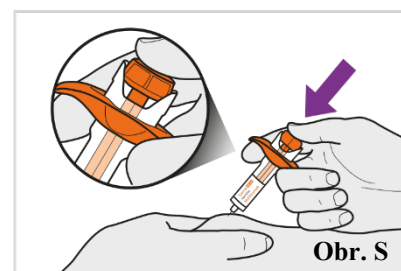


6.4. Injekce

- Palcem jemně zatlačte píst až na doraz (**obrázek R**).



- Tiskněte píst dolů, abyste podali celou dávku, až do chvíle, kdy nebudete moct dále zatlačit píst (**obrázek S**).



6.5. Dokončení aplikace

- Držte stříkačku pevně, aniž byste s ní pohnuli, pod stejným úhlem, v jakém byla vložena.
- Pomalu uvolněte palec z pístu. Píst se posune nahoru.

Bezpečnostní systém vyjme jehlu z kůže a zakryje jehlu (**obrázek T**).

- Uvolněte sevřenou kůži



Důležité: Okamžitě zavolejte svého lékaře, jestliže:

- Průhledný kryt jehly po injekci nezakrývá jehlu.
Podání nesprávného množství léku by mohlo ovlivnit léčbu.

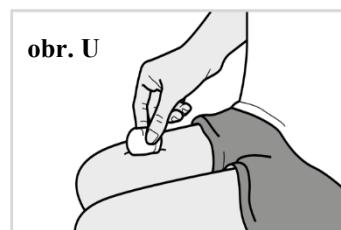
Nepoužívejte injekční stříkačku opakovaně, i když nebyl vstříknut všechen lék.

Nepokoušejte se znovu nasadit jehlu, protože by mohlo dojít k poranění jehlou.

6.6. Po injekci

Pokud je v místě vpichu krev nebo tekutina, jemně přitlačte vatový tampon nebo gázu na kůži (**obrázek U**). V případě potřeby můžete použít náplast.

Netřete místo vpichu.



KROK 7: Vyhod'te předplněnou injekční stříkačku

7.1. Ihned po použití vložte použitou injekční stříkačku do nádoby na ostré předměty (**obrázek V**).

Jestliže nemáte nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu určenou pro domácnost, která je:

- Vyrobena z odolného plastu;
- Lze ji uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí; které zabrání vypadnutí ostrých předmětů,
- Vzpřímená a stabilní během používání,
- Odolná proti vytečení a
- Řádně označena upozorněním na nebezpečný odpad uvnitř nádoby.

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, budete muset postupovat podle místních pokynů při likvidaci nádoby na ostré předměty. Použité injekční stříkačky **nevyhazujte (nelikvidujte)** do domácího odpadu.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to místní předpisy nepovolují.

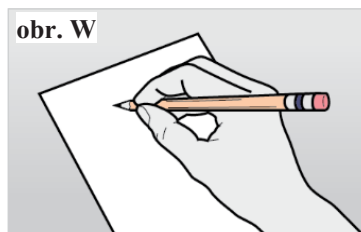
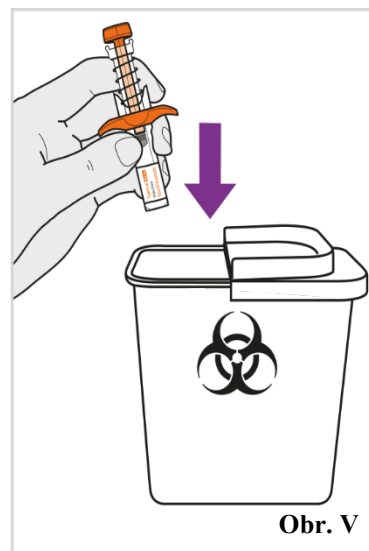
Nerecyklujte nádobu na likvidaci použitých ostrých předmětů.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku přípravku Tyenne a odpadní nádobu mimo dohled a dosah dětí.

KROK 8: Zaznamenejte si injekci

8.1. Abyste si zapamatovali, kdy a kam si máte podat další injekci, napište si datum, čas a konkrétní část těla, kam jste si injekci podali (**obrázek W**).

Máte-li dotazy nebo obavy týkající se předplněné injekční stříkačky přípravku Tyenne, kontaktujte svého lékaře obeznámeného s přípravkem Tyenne.



Příbalová informace: informace pro uživatele

Tyenne 162 mg injekční roztok v předplněném peru tocilizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek podán, 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 před zahájením a v průběhu léčby přípravkem Tyenne.

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Tyenne a k čemu se používá

Přípravek Tyenne 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 Tyenne se používá k léčbě:

- **dospělých se středně těžkou až těžkou aktivní revmatoidní artritidou (RA)**, autoimunitního onemocnění, v případech, kdy předcházející léčby nebyly dostatečně účinné.
- **dospělých s těžkou, aktivní a progresivní revmatoidní artritidou (RA)**, kteří nebyli dříve léčeni methotrexátem.

Přípravek Tyenne napomáhá zmírňovat příznaky RA, jako jsou bolest a otok kloubů, a také dokáže zlepšit Vaši schopnost vykonávat běžné denní činnosti. Bylo prokázáno, že přípravek Tyenne zpomaluje poškozování chrupavky a kostí v kloubech, které je způsobeno onemocněním, a zlepšuje schopnost provádět obvyklé denní aktivity.

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

- **dospělých s onemocněním tepen nazývaným obrovskobuněčná arteritida (GCA)**, způsobeným zánětem největších tepen v těle, zejména těch, které zásobují krví oblast hlavy a

krku. K příznakům patří bolest hlavy, únava a bolest čelisti. Následkem onemocnění může být cévní mozková příhoda a slepota.

Přípravek Tyenne může zmenšit bolestivost a otok cév a žil v oblasti hlavy, krku a paží.

K léčbě GCA se často používají tzv. steroidy. Steroidy bývají účinné, ale při dlouhodobém užívání vysokých dávek mohou mít nežádoucí účinky. Snížení dávky steroidů může také vyvolat znovuvzplanutí GCA. Přidání přípravku Tyenne k léčbě může zkrátit dobu užívání steroidů, a přitom zajistit kontrolu onemocnění GCA.

- **děti a dospívajících starší 12 let s aktivní systémovou juvenilní idiopatickou artritidou (sJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů, horečku a vyrážku.

Přípravek Tyenne se používá ke zlepšení příznaků sJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

- **děti a dospívajících ve věku 12 let a starších s aktivní polyartikulární juvenilní idiopatickou artritidou (pJIA)**, zánětlivým onemocněním, které způsobuje bolest a otok jednoho nebo více kloubů.

Přípravek Tyenne se používá ke zlepšení příznaků pJIA a lze jej podávat v kombinaci s methotrexátem nebo samotný.

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

Nepoužívejte přípravek Tyenne

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

Pokud se Vás cokoli z uvedeného týká, sdělte to lékaři. Přípravek Tyenne nepoužívejte

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Tyenne se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže jste už někdy prodělal(a) **alergickou reakci**, jako je tíseň na hrudi, dušnost, závažná závrať nebo pocit závratí, otok rtů, jazyka, obličeje nebo svědění kůže, kopřivka nebo kožní vyrážka během podávání injekce nebo po ní, **řekněte to okamžitě svému lékaři**.
- jestliže se u Vás vyskytnou jakékoli příznaky alergické reakce po podání přípravku Tyenne, nepodávejte si další dávku, dokud nebudete informovat svého lékaře a také dokud lékař neřekne, abyste si podal(a) další dávku.
- jestliže máte jakoukoli **infekci**, krátkodobou nebo dlouhodobou, nebo pokud na infekce trpíte opakovaně. **Řekněte okamžitě svému lékaři**, pokud se necítíte dobře. Přípravek Tyenne může snižovat schopnost organismu reagovat na infekci a může probíhající infekce zhoršovat nebo zvyšovat náchylnost k infekcím.
- jestliže jste měl(a) **tuberkulózu**, řekněte to svému lékaři. Před zahájením léčby přípravkem Tyenne 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 měl(a) **vředy ve střevě nebo divertikulitidu** (zánět střevních výčlipek), řekněte to svému lékaři. Příznaky mohou zahrnovat bolesti břicha a nevysvětlitelné změny vyměšovacího stereotypu s horečkami.
- jestliže máte **jaterní onemocnění**, řekněte to svému lékaři. Než začnete přípravek Tyenne používat, lékař Vám může provést krevní testy ke zhodnocení jaterních funkcí.
- jestliže pacient(ka), který(á) byl(a) **v nedávné době očkován(a)** nebo pokud je očkování plánováno, sdělte to svému lékaři. Všichni pacienti mají mít včas provedená veškerá očkování před zahájením léčby přípravkem Tyenne. Určité typy vakcín k se při léčbě přípravkem Tyenne nemají podávat.
- jestliže máte **rakovinu**, řekněte to svému lékaři. Lékař bude muset rozhodnout, jestli Vám přípravek Tyenne může i tak být podáván.
- jestliže máte **rizikové faktory srdečních onemocnění**, jako jsou zvýšený krevní tlak a zvýšené hladiny cholesterolu, řekněte to svému lékaři. Tyto faktory je nutno po dobu léčby přípravkem Tyenne sledovat.
- jestliže máte středně těžkou, nebo těžkou **poruchu funkce ledvin**, Lékař Vás bude sledovat.
- jestliže máte **přetrvávající bolesti hlavy**.

Před podáním přípravku Tyenne 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

Předplněné pero přípravku Tyenne se nedoporučuje používat u dětí mladších 12 let věku. Přípravek Tyenne nesmí být podáván dětem se sJIA (systémová juvenilní idiopatická artritida) s tělesnou hmotností nižší než 10 kg.

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

Další léčivé přípravky a přípravek Tyenne

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, nebo které jste v nedávné době užíval(a). Přípravek Tyenne mít vliv na způsob účinku některých léků a může být potřeba upravit dávky těchto léků. Jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek, **oznamte to lékaři**:

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

Pokud se týká očkování, podívejte se na výše uvedený bod Upozornění a opatření.

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

Těhotenství a kojení

Přípravek Tyenne se nemá v těhotenství používat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem.

Ženy, které jsou ve věku, kdy mohou otěhotnět, musí během léčby a až 3 měsíce po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento přípravek může způsobovat závratě. Pokud budete pociťovat závratě, nesmíte řídit ani obsluhovat stroje.

Přípravek Tyenne obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 0,9 ml dávky, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,18 mg polysorbátu 80 v jednom 162 mg/0,9ml peru, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě má jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Tyenne 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.

Dospělí pacienti s RA nebo GCA

Doporučená dávka pro dospělé s RA (revmatoidní artritidou) a GCA (obrovskobuněčnou arteritidou) je 162 mg (obsah 1 předplněného pera) podaná jednou týdně.

Děti a dospívající se sJIA (ve věku 12 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku Tyenne závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- Pokud vážíte **méně než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) podávaná jednou za 2 týdny.
- Pokud vážíte **30 kg nebo více**, dávka je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) podávaná jednou týdně.

Děti a dospívající s pJIA (ve věku 12 let a starší)

Obvyklá dávka přípravku Tyenne závisí na tělesné hmotnosti pacienta.

- Pokud vážíte **méně než 30 kg**: dávka je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) podávaná jednou za 3 týdny.
- Pokud vážíte **30 kg nebo více**, dávka je 162 mg (obsah jednoho předplněného pera) podávaná jednou za 2 týdny.

Přípravek Tyenne se podává podkožní (subkutánní) injekcí. Na začátku Vám může injekci přípravku Tyenne aplikovat lékař nebo zdravotní sestra. Lékař však může rozhodnout, že si můžete injekci přípravku Tyenne podat sám(a). V tomto případě budete proškolen(a), jak si sám(a) podat injekci přípravku Tyenne. Rodiče a opatrovníci budou vyškoleni, jak podávat injekci přípravku Tyenne pacientům, kteří si jej nemohou podávat sami.

Zeptejte se svého lékaře, pokud máte jakékoli otázky týkající se podání injekce sobě nebo dospívajícímu, o kterého pečujete. Podrobné „Informace o použití“ naleznete na konci této příbalové informace.

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

Jelikož je přípravek Tyenne podáván v předplněném peru, je nepravděpodobné, že by ho bylo podáno více. Ale pokud máte obavy, řekněte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Jestliže dospělý s RA nebo gCA nebo dospívající se sJIA vynechá nebo zapomene dávku

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

- Pokud uplyne od vynechání týdenní dávky méně než 7 dnů, použijte dávku následující den poté, kdy byla plánovaná.
- Pokud uplyne od vynechání dávky, kterou používáte 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 Tyenne, zavolejte svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže dospívající s pJIA vynechá nebo zapomene dávku

Je velmi důležité používat Tyenne 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 Tyenne, zavolejte lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Tyenne

Nepřestávejte s léčbou přípravkem Tyenne 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 můžou vyskytnout ještě do 3 měsíců po poslední dávce přípravku Tyenne.

Možné závažné nežádoucí účinky: sdělte ihned lékaři.

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

- problémy s dýcháním, tíseň na hrudi nebo pocit závratí
 - vyrážka, svědění, kopřivka, otok rtů, jazyka nebo obličeje
- Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **ihned** to sdělte svému lékaři.

Známky závažné infekce

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

Známky a příznaky jaterní toxicity

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Pokud zaznamenáte jakýkoli z těchto příznaků, **co nejdříve to sdělte svému lékaři.**

Velmi časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- 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 podání injekce.

Časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- infekce plic (zápal plic)
- pásový opar (herpes zoster)
- opary (ústní herpes simplex), puchýře
- kožní infekce (celulitida), někdy s horečkou a třesavkou
- vyrážka a svědění, kopřivka
- alergické reakce (reakce přecitlivělosti)
- infekce oka (zánět spojivek)
- bolest hlavy, závrať, vysoký krevní tlak
- vředy v ústech, bolest žaludku
- zadržování tekutin (otoky) dolních končetin, nárůst tělesné hmotnosti
- kašel, dušnost
- nízký počet bílých krvinek v krevních testech (neutropenie, leukopenie)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí (zvýšení aminotransferáz)
- zvýšení bilirubinu v krevních testech
- nízké hodnoty fibrinogenu v krvi (bílkovina potřebná ke srážení krve)

Méně časté nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

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

Vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

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

Velmi vzácné nežádoucí účinky:

Mohou postihnout až 1 z 10 000 lidí

- 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, nauzea (pocit na zvracení) a nižší počet bílých krvinek.

Hlášení nežádoucích účinků

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](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tyenne uchovávat

Uchovávejte přípravek Tyenne mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku předplněného pera za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

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

Uchovávejte předplněná pera ve vnější krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněná pera mohou být jednorázově uchovávána při pokojové teplotě (do 30 °C) po dobu až 14 dní. Předplněná pera musí být chráněna před světlem a zlikvidována, pokud nejsou použita do 14 dní při pokojové teplotě (do 30 °C) nebo do data expirace, podle toho, co nastane dříve.

Nepoužívejte v případě, že je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje částice, pokud je jakkoli odlišně zbarvený kromě bezbarvé až slabě nažloutlé barvy nebo jakákoli část předplněného pera se zdá být poškozená.

S předplněným perem se nesmí třepat.

Po odstranění víčka musí být injekce podána okamžitě, aby se zabránilo vysychání léčivého přípravku a zablokování jehly. Pokud není předplněné pero po odstranění víčka použito okamžitě, musí se zlikvidovat (vyhodit) do nádoby na ostré předměty a musí být použito nové předplněné pero.

Pokud se oranžový proužek po stisknutí aktivačního tlačítka nezačne posouvat, musíte předplněné pero vyhodit do nádoby na ostré předměty. Předplněné pero **nepoužívejte opakovaně**. Neopakujte injekci pomocí dalšího předplněného pera. Požádejte lékaře o pomoc.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tyenne obsahuje

- Léčivou látkou je tocilizumab.

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

- Pomocnými látkami jsou arginin, histidin, kyselina mléčná, chlorid sodný, polysorbát 80 (E 433), kyselina chlorovodíková (E 507) a/nebo hydroxid sodný (E 524), voda pro injekci.
- Pokud jde o sodík a polysorbát 80, viz výše bod 2 "Přípravek Tyenne obsahuje sodík" a "Přípravek Tyenne obsahuje polysorbát 80".

Jak přípravek Tyenne vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tyenne je injekční roztok. Roztok je čirý a bezbarvý až nažloutlý.

Přípravek Tyenne se dodává v předplněném peru o objemu 0,9 ml, obsahujícím 162 mg tocilizumabu injekčního roztoku.

Jedno balení obsahuje 1 nebo 4 předplněná pera ve vícečetném balení obsahujícím 12 (3 balení po 4) předplněných per.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Rakousko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

7. Návod k použití

Přečtěte si tento návod k použití předtím, než začnete předplněné pero přípravku Tyenne používat.

Přečtěte si a dodržujte návod k použití dodaný s předplněným perem přípravku Tyenne, než jej začnete používat, a pokaždé, když dostanete náplň. Mohou se objevit nové informace. Tyto informace nenahrazují rozhovor s lékařem o Vašem zdravotním stavu nebo léčbě.

Máte-li jakékoli dotazy týkající se používání předplněného pera přípravku Tyenne, zavolejte prosím svému lékaři.

Důležité informace:

- Přečtěte si informace pro pacienta, které jsou dodávány s předplněným perem přípravku Tyenne, kde jsou uvedeny důležité informace, které potřebujete znát, než začnete přípravek používat.
- Než poprvé použijete předplněné pero přípravku Tyenne, ujistěte se, že Vám nebo Vašemu ošetřovateli lékař ukáže, jak se přípravek správně používá.
- V žádném případě se nepokoušejte předplněné pero Tyenne rozebrat.
- Vždy si aplikujte přípravek Tyenne tak, jak Vám ukázal lékař.

Použití předplněného pera Tyenne

- Předplněné pero je určeno k samoinjekci nebo aplikaci za pomoci ošetřovatele.
- Předplněné pero je určeno k domácímu použití.
- **Při aplikaci injekce přípravku Tyenne si mohou děti samy aplikovat injekci, pokud to lékař i pečovatel považují za vhodné.**
- Předplněné pero **nepoužívejte opakovaně**. Předplněné pero je určeno pouze k jednorázovému použití.
- **Nesdílejte** své předplněné pero s jinou osobou. Můžete nakazit jinou osobu infekcí nebo ji od ní dostat.
- **Nesundávejte** průhledný uzávěr předplněného pera, dokud nejste připraveni si injekci podat.
- **Nepoužívejte** předplněné pero, pokud vykazuje známky poškození nebo pokud upadlo.

Uchovávání předplněných per přípravku Tyenne:

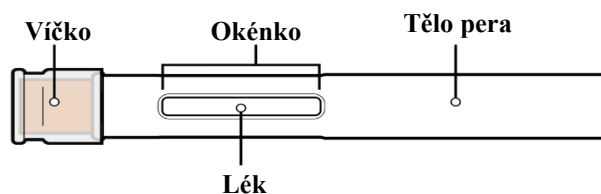
- Uchovávejte předplněné pero v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Uchovávejte nepoužité předplněné pero v původní krabičce, aby bylo chráněno před světlem.
- **Chraňte před mrazem.** Pokud přípravek Tyenne zmrzne, vyhoďte ho do nádoby na ostré předměty.
- Chraňte přípravek Tyenne před teplem nebo přímým slunečním zářením.
- Uchovávejte předplněné pero mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek Tyenne může být uchováván při pokojové teplotě (do 30 °C) v původní krabičce po dobu až 14 dnů.
- Vyhoďte (zlikvidujte) přípravek Tyenne do nádoby na ostrý odpad nebo do nádoby odolné proti propíchnutí, pokud byl mimo chladničku déle než 14 dní. Po uchování při pokojové teplotě nedávejte zpět do chladničky.

Cestování s předplněným perem přípravku Tyenne

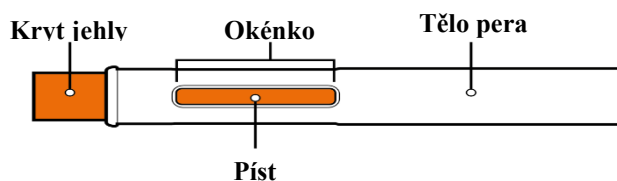
- Při cestování letadlem se vždy informujte u své letecké společnosti a lékaře, zda si můžete injekce svého léku vzít s sebou. Vždy mějte přípravek Tyenne v příručním zavazadle, protože v zavazadlovém prostoru letadla může být velmi chladno a přípravek Tyenne by mohl zmrznout.

Předplněné pero přípravku Tyenne

Před použitím



Po použití

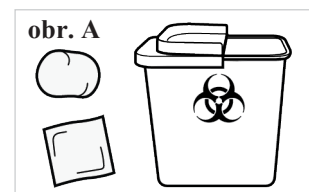


KROK 1: Připravte se na injekci

1.1 Připravte si čistý, rovný povrch jako je například stůl nebo pracovní deska na dobře osvětleném místě

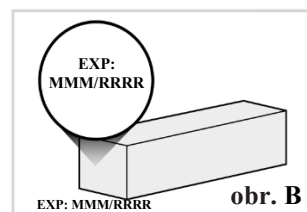
1.2 Potřebný materiál (není součástí) (**obrázek A**):

- 1 sterilní vatový tampon nebo gáza
- tampon s alkoholem
- 1 nádoba na ostré předměty (viz krok 8, "Vyhod'te předplněné pero").



1.3 Vyjměte krabičku obsahující předplněné pero z chladničky. **Neuchovávejte** předplněné pero mimo chladničku déle než 14 dní bez použití.

1.4 Zkontrolujte datum expirace na krabičce, abyste se ujistili, že již neuplynulo (viz **obrázek B**). **Nepoužívejte** přeplněné pero, pokud uplynula doba expirace.



1.5 Pokud krabičku otevíráte poprvé, zkontrolujte, zda nevykazuje známky poškození.

Nepoužívejte předplněné pero, pokud krabička vypadá poškozená nebo se zdá být otevřená.

1.6 Otevřete krabičku a vyjměte jedno jednorázové předplněné pero. **Nedržte** předplněné pero za víčko.

1.7 Všechna zbývající předplněná pera vraťte v krabičce do chladničky.

1.8 Před použitím nechte předplněné pero při pokojové teplotě po dobu alespoň 45 minut, aby lék v předplněném peru dosáhl pokojové teploty (viz **obrázek C**).
Poznámka: Injekce studeného léčivého přípravku může způsobit, že se při injekci budete cítit nepohodlně a aplikace bude trvat déle.

Žádným způsobem přípravek **nezahřívajte**, např. v mikrovlnné troubě nebo vkládáním do horké vody nebo na přímé sluneční záření.

Neodstraňujte průhledný uzávěr předplněného pera, dokud nejste připraveni si injekci podat, aby nedošlo k poranění.

Uchovávejte přípravek Tyenne mimo dosah dětí.

KROK 2: Zkontrolujte si předplněné pero

2.1 Zkontrolujte předplněné pero, abyste se ujistili, že není prasklé nebo poškozené (viz **obrázek D**).

Nepoužívejte, pokud předplněné pero vykazuje známky poškození nebo pokud upadlo.

2.2 Zkontrolujte štítek předplněného pera a ujistěte se, že:

- název na předplněném peru je Tyenne
- Neuplynulo datum expirace (EXP) na předplněném peru (viz **obrázek E**).

Předplněné pero **nepoužívejte**, pokud název na štítku není Tyenne nebo uplynula doba použitelnosti na štítku.

2.3 Podívejte se na léčivý přípravek v okénku pera. Ujistěte se, že je **čirý a bezbarvý až světle žlutý a neobsahuje vločky nebo částice** (viz **obrázek F**).

Poznámka: Vzduchové bubliny v léčivém přípravku jsou normální.

Neaplikujte injekci, pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu nebo jsou v ní vločky nebo částice, protože použití nemusí být bezpečné.

KROK 3: Umyjte si ruce

3.1 Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou, usušte je čistým ručníkem (**obrázek G**).

KROK 4: Vyberte si místo vpichu

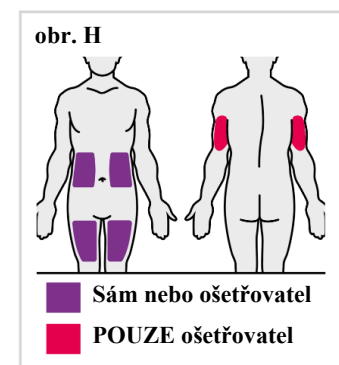
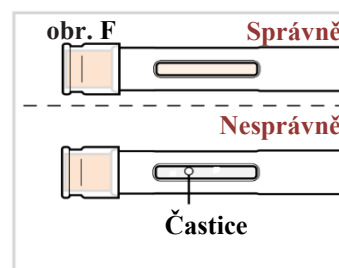
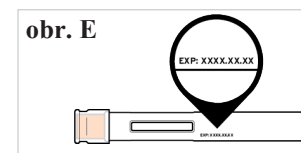
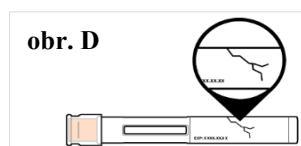
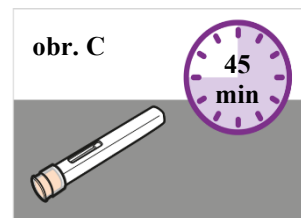
4.1 Jestliže si budete sám(sama) aplikovat injekci, můžete použít:

- přední strana stehna, nebo
- oblast břicha (spodní část břicha), kromě 5 cm kolem pupku.
- Pokud podává injekci ošetřovatel, může použít zadní část paže (**obrázek H**).

Poznámka: Pro každou novou injekci si zvolte jiné místo vpichu, abyste snížili riziko zarudnutí, podráždění nebo jiné kožní problémy.

Neaplikujte injekci do oblasti, která je bolavá (citlivá), pohmožděná, zarudlá, tvrdá, zjizvená nebo kde máte léze, strie, mateřská znaménka nebo tetování.

Nepoužívejte předplněné pero přes oblečení.



KROK 5: Očistěte místo vpichu

5.1 Kůži v místě vpichu otřete tampónem napuštěným alkoholem (**obrázek I**).
Před aplikací injekce nechte kůži zaschnout

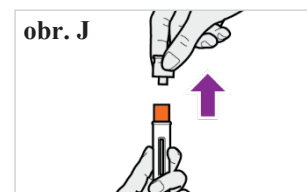
Po čištění na místo nefoukejte ani se jej nedotýkejte.



KROK 6: APLIKUJTE SI INJEKCI

6.1. Když jste připraveni si injekci podat, držte předplněné pero v jedné ruce s průhledným víčkem nahoře, směřujícím přímo nahoru.

Druhou rukou pevně stáhněte průhledné víčko, aniž byste jej kroutili (viz **obrázek J**).



Poznámka: Použijte předplněné pero ihned po odstranění víčka, aby nedošlo ke kontaminaci.

Nikdy **se nepokoušejte** znovu nasadit jehlu, a to ani na konci injekce.

Nedotýkejte se krytu jehly (oranžová část umístěná na špičce předplněného pera), protože by to mohlo způsobit náhodné píchnutí jehlou.

6.2. Odhod'te průhledné víčko.

6.3. Otočte předplněné pero tak, aby oranžový kryt jehly směřoval dolů.

6.4. Položte ruku na předplněné pero tak, abyste viděli okénko.

6.5. Přiložte předplněné pero ke kůži pod úhlem 90 stupňů (rovně) (viz **obrázek K**).



Poznámka: Abyste zajistili, že injekci aplikujete pod kůži (do tukové tkáně), nedržte předplněné pero šikmo.

Poznámka: Kůži nemusíte zmáčknout.

Abyste se ujistili, že si aplikujete celou dávku, přečtete si všechny kroky od 6.6 do 6.9, než začnete:

6.6. Jedním pohybem zatlačte předplněné pero pevně na kůži, dokud neuslyšíte první cvaknutí. Oranžová tyč pístu se během injekce bude pohybovat okénkem (to znamená, že injekce začala) (viz **obrázek L**).



6.7. **ČEKEJTE** a držte předplněné pero na místě, dokud neuslyšíte **druhé cvaknutí**. To může trvat až 10 sekund. Nadále pokračujte v držení pera (viz **obrázek M**).



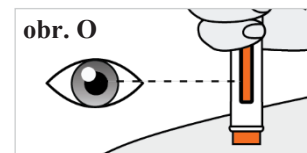
6.8. Až uslyšíte druhé cvaknutí, počkejte a pomalu počítejte do 5. Pokračujte v DRŽENÍ předplněného pera na místě, abyste se ujistili, že aplikujete celou dávku (viz **obrázek N**).

Nezvedejte předplněné pero, dokud si nebudete jisti, že uplynulo 5 sekund a injekce je dokončena.



6.9. Zatímco držíte předplněné pero na místě, zkontrolujte okénko, abyste se ujistili, že se oranžová tyč pístu zcela objevila v průzoru a přestala se pohybovat (viz **Obrázek O**).

Poznámka: Pokud se oranžový píst nedostal úplně dolů nebo se domníváte, že jste nedostali celou injekci, zavolejte svému lékaři. Nepokoušejte se injekci opakovat s novým přeplněným perem.

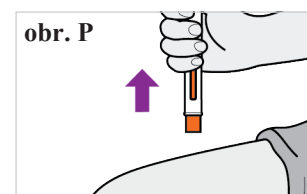


KROK 7: Odstraňte a zkontrolujte předplněné pero

7.1 Po dokončení injekce zvedněte předplněné pero přímo z kůže (viz **obrázek P**).

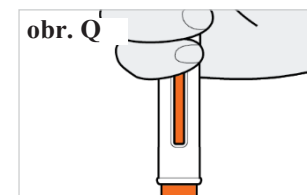
Poznámka: Kryt jehly se posune dolů a zakryje jehlu.

Předplněné pero znovu **nepoužívejte**.



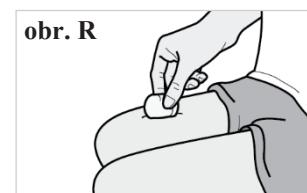
7.2 Zkontrolujte okénko, abyste se ujistili, že oranžový píst zapadl úplně dolů (viz **obrázek Q**).

Poznámka: Pokud se oranžový píst nedostal úplně dolů nebo se domníváte, že jste nedostali celou injekci, zavolejte svému lékaři. Nepokoušejte se injekci opakovat s novým předplněným perem.



7.3 Pokud v místě vpichu uvidíte krev, přitlačte na kůži gázu nebo vatový tampon, dokud se krvácení nezastaví (viz **obrázek R**).

Netřete místo vpichu.



KROK 8: Vyhod'te předplněné pero

8.1 Ihned po použití vložte použité pero do nádoby na ostré předměty (**obrázek S**).

Nenasazujte zpět průhledný uzávěr na předplněné pero.

Nevyhazujte (nelikvidujte) své předplněné pero do domácího odpadu.

Předplněné pero znovu **nepoužívejte**.

Jestliže **nemáte** nádobu na ostré předměty, můžete použít nádobu určenou pro domácnost, která je:

- vyrobená z odolného plastu,
- lze ji uzavřít těsně přiléhajícím víkem odolným proti propíchnutí; které zabrání vypadnutí ostrých předmětů,
- vzpřímená a stabilní během používání,
- odolná proti vytečení a
- řádně označena upozorněním na, nebezpečný odpad uvnitř nádoby.

Když je nádoba na ostré předměty téměř plná, budete muset postupovat podle místních pokynů při likvidaci nádoby na ostré předměty.

Nevyhazujte použitou nádobu na ostré předměty do domácího odpadu, pokud to místní předpisy nepovolují.

Nerecyklujte nádobu na likvidaci použitých ostrých předmětů.

Vždy uchovávejte odpadní nádobu mimo dosah dětí.



KROK 9: Zaznamenejte si injekci

9.1 Napište si datum a část těla, kam jste si injekci podali (viz **obrázek T**).

Poznámka: Toto Vám pomůže zapamatovat si, kdy a kde si máte podat další injekci.

