|  |
| --- |
| Το παρόν έγγραφο αποτελεί τις εγκεκριμένες πληροφορίες προϊόντος για το Avtozma, ενώ επισημαίνονται οι αλλαγές που επήλθαν στις πληροφορίες προϊόντος σε συνέχεια της προηγούμενης διαδικασίας (EMA/VR/0000287521).  Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. τον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avtozma> |

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Avtozma 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τοσιλιζουμάμπη\*.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπη\* σε 4 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπη\* σε 10 mL (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπη\* σε 20 mL (20 mg/mL).

\* εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1 κατά του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Kινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

*Πολυσορβικό*

Κάθε φιαλίδιο 80 mg περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο 200 mg περιέχει 5,0 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο 400 mg περιέχει 10,0 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα). Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το Avtozma σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για:

* τη θεραπεία σοβαρής, ενεργού και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ΜΤΧ
* τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) ή με ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με μεθοτρεξάτη.

Το Avtozma έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες Χ και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) σε ενήλικες που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (ΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στη ΜΤΧ ή όπου η αγωγή με ΜΤΧ δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με ΜΤΧ.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Avtozma σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγουμένη θεραπεία με MTX. Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνέχιση της αγωγής με MTX.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία του σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα), σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της COVID-19, της σΝΙΑ, της πΝΙΑ ή του CRS.

Για τους σάκους έγχυσης που είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκοι έγχυσης που δεν περιέχουν φθαλικό διεστέρα της 2-αιθυλοεξανόλης (ελεύθεροι DEHP).

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Avtozma θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Δοσολογία

Ασθενείς με ΡΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 8 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες.

Για άτομα που το σωματικό βάρος τους είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Δόσεις άνω του 1,2 g δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή Τιμή | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN) | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης Avtozma σε 4 mg/kg ή διακοπή Avtozma έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν  Επανεκκίνηση με 4 mg/kg ή 8 mg/kg, αναλόγως ποια είναι κλινικά κατάλληλη |
| > 3 έως 5 x ULN  (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4). | Διακοπή δόσης Avtozma μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN  Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN, να διακοπεί το Avtozma |
| > 5 x ULN | Διακοπή Avtozma |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 2 x 109/L.

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 109/ l) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατήρηση δόσης |
| ANC 0,5 έως 1 | Διακοπή δόσης Avtozma.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 109/l επανέναρξη Avtozma σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο |
| ANC < 0,5 | Διακοπή Avtozma. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 103/ μL) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Διακοπή δόσης Avtozma.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων >100 x 103/ μl, επανέναρξη του Avtozma σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο. |
| < 50 | Διακοπή Avtozma. |

Ασθενείς με COVID-19

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία της COVID-19 είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/kg διάρκειας 60 λεπτών σε ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό, βλ. παράγραφο 5.1. Εάν τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα επιδεινωθούν ή δεν βελτιωθούν μετά την πρώτη δόση, μπορεί να χορηγηθεί μία επιπλέον έγχυση Avtozma 8 mg/kg. Το διάστημα μεταξύ των δύο εγχύσεων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

Για άτομα των οποίων το σωματικό βάρος είναι μεγαλύτερο από 100 kg, δεν συνιστώνται δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση του Avtozma δεν συνιστάται σε ασθενείς με COVID-19 που έχουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες εργαστηριακές ανωμαλίες:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Είδος εργαστηριακού ελέγχου | Εργαστηριακή τιμή | Αντιμετώπιση |
| Ηπατικό ένζυμο | ≥ 10x ULN | Η χορήγηση του Avtozma δεν συνιστάται |
| Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων | < 1 x 109 /L |
| Αριθμός αιμοπεταλίων | < 50 x 103 /μL |

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρική)

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία CRS που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών είναι 8 mg / kg σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή 12 mg / kg σε ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg. Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Εάν δεν εμφανιστεί κλινική βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα του CRS μετά την πρώτη δόση, μπορεί να χορηγηθούν έως και 3 επιπλέον δόσεις Avtozma. Το διάστημα μεταξύ διαδοχικών δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση δεν συνιστώνται σε ασθενείς με CRS.

Ασθενείς με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS έχουν συχνά κυτταροπενία ή αυξημένη ALT ή AST λόγω της υποκείμενης κακοήθειας, προηγηθείσας χημειοθεραπείας καταστροφής των λεμφοκυττάρων ή του CRS.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρικοί ασθενείς:*

*Ασθενείς με σNIA:*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 12 mg/kg μια φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Μεταβολή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου Avtozma σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Διακοπές της δόσης του τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών συνιστώνται σε ασθενείς με σNIA όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης ΜΤΧ και/ή άλλων φαρμάκων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπη να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη σNIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή Τιμή | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN) | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή Avtozma έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν. |
| > 3 έως 5 x ULN | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακοπή δόσης Avtozma μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN. |
| > 5 x ULN | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 109/ l) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατήρηση δόσης. |
| ANC 0,5 έως 1 | Διακοπή δόσης Avtozma.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 109/ l επανέναρξη Avtozma. |
| ANC < 0,5 | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

|  |  |
| --- | --- |
| **Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 103/ μl)** | **Αντιμετώπιση** |
| 50 έως 100 | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 103/ μl, επανέναρξη του Avtozma |
| < 50 | Διακοπή Avtozma  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σNIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να εκτιμηθεί η επίδραση της μείωσης της δόσης του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με σNIA που έχουν παρουσιάσει μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 6 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η συνεχιζόμενη θεραπεία πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

*Ασθενείς με πΝΙΑ*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή 10 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg. Η δόση θα πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενή σε κάθε χορήγηση. Η μεταβολή της δόσης θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου Avtozma σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Διακοπές της δόσης του τοσιλιζουμάμπη για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πNIA όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης ΜΤΧ και/ή των άλλων φαρμακευτικών αγωγών θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πNIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή τιμή | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN) | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή του Avtozma έως ότου η ALT/ η AST ομαλοποιηθούν. |
| > 3 έως 5x ULN | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN |
| > 5x ULN | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στην πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 109/ l ) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατήρηση δόσης |
| ANC 0,5 έως 1 | Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 109/ l επανέναρξη Avtozma |
| ANC < 0,5 | Διακοπή Avtozma  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στην πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 103/µl ) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Τροποποίηση της δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 103/µl επανέναρξη του Avtozma |
| < 50 | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στην πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

Η μείωση της δόσης του τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πNIA.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι κλινική βελτίωση παρατηρείται εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

*Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις.

Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, το Avtozma για ασθενείς με ΡΑ, σΝΙΑ, πΝΙΑ, CRS και COVID-19 θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας.

Ασθενείς με ΡΑ, σΝΙΑ, πΝΙΑ, CRS και COVID-19 ≥ 30 kg

Το Avtozma θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση βλ. παράγραφο 6.6.

Ασθενείς με σΝΙΑ, πΝΙΑ και CRS < 30 kg

Το Avtozma θα πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 50 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, επιβραδύνετε ή διακόψτε την έγχυση και χορηγήστε αμέσως κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή/υποστηρικτική φροντίδα, βλ. παράγραφο 4.4.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις με εξαίρεση την COVID-19 (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

*Ιχνηλασιμότητα*

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ασθενείς με ΡΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ

*Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με Avtozma δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του Avtozma σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια), οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες, δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω καταστολής της αντίδρασης οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του τοσιλιζουμάμπη στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς (στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι νεότεροι ασθενείς με σΝΙΑ ή πΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ, να επικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία υγείας τους μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία.

*Φυματίωση*

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ, της σΝΙΑ και της πΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα φυματίωση (ΤΒ) πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Στους ασθενείς με λανθάνουσα ΤΒ πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γαμμα για τη ΤΒ, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να αναζητούν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Avtozma.

*Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες με τοσιλιζουμάμπη, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώσθηκαν θετικοί στην ηπατίτιδα.

*Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας*

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με το τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Το Avtozma θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία ή/και οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση του τοσιλιζουμάμπη. (βλ. παράγραφο 4.8). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο έντονες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενων εγχύσεων ακόμη και αν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης κατά τη θεραπεία με Avtozma. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση του Avtozma θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και το Avtozma να διακοπεί μόνιμα.

*Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως, η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

*Ηπατοτοξικότητα*

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη του τοσιλιζουμάμπη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής με Avtozma σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST > 1,5x ULN θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με ΡΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Στους ασθενείς με ΡΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ, οι ALT/AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του Avtozma με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3 – 5 x ULN που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή με Avtozma πρέπει να διακοπεί.

*Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με ΜΤΧ (βλ. παράγραφο 4.8). Πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη αγωγή με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) χαμηλότερο από 2 x 109/L. Η έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από 100 x 103/μL) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με ΡΑ, σΝΙΑ και πΝΙΑ που αναπτύσσουν ΑNC <0,5 x 109/l ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 103/μL.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετερόφιλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Στους ασθενείς με ΡΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης με βάση τον ΑNC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Στους ασθενείς με σΝΙΑ και πΝΙΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται στη δεύτερη έγχυση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, βλ. παράγραφο 4.2.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (ΗDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Στους ασθενείς με σΝΙΑ, πΝΙΑ και ΡΑ η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας.

*Νευρολογικές διαταραχές*

Οι ιατροί πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το τοσιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

*Κακοήθεια*

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΡΑ. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

*Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια από ζώντες ιούς και τα εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με το τοσιλιζουμάμπη, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και ΜΤΧ ήταν ικανοί να αναπτύξουν μια αποτελεσματική απόκριση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με ΜΤΧ μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ασθενείς με σΝΙΑ και πΝΙΑ, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας με Avtozma. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με Avtozma πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες οδηγίες του εμβολιασμού σχετικά με τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

*Καρδιαγγειακός κίνδυνος*

Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και πρέπει να γίνει διαχείριση των παραγόντων κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) ως μέρος της συνήθους περίθαλψης.

*Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF*

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Avtozma σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΡΑ, σΝΙΑ ή πΝΙΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του Avtozma σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Ασθενείς με COVID-19

* Η αποτελεσματικότητα του Avtozma στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που δεν έχουν αυξημένα επίπεδα CRP δεν έχει τεκμηριωθεί, βλ. παράγραφο 5.1.
* Το Avtozma δε θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με COVID-19 που δε λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή καθώς μία αύξηση στη θνησιμότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτή την υποομάδα, βλ. παράγραφο 5.1.

*Λοιμώξεις*

Σε ασθενείς με COVID-19, το Avtozma δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν οι ασθενείς έχουν οποιαδήποτε άλλη ταυτόχρονη σοβαρή ενεργή λοίμωξη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του Avtozma σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες παθήσεις (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια) που μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

*Ηπατοτοξικότητα*

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται με COVID-19 μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα ALT ή AST. Η πολυοργανική ανεπάρκεια με συμμετοχή του ήπατος αναγνωρίζεται ως επιπλοκή της σοβαρής COVID-19. Η απόφαση για τη χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να εξισορροπεί το πιθανό όφελος από τη θεραπεία της COVID-19 έναντι των πιθανών κινδύνων της οξείας θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19 με αυξημένη ALT ή AST πάνω από 10 x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με Avtozma. Σε ασθενείς με COVID-19, η ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές.

*Αιματολογικές ανωμαλίες*

Σε ασθενείς με COVID-19 που αναπτύσσουν ANC < 1 x 109 /L ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 103 /μL, η χορήγηση της θεραπείας δεν συνιστάται. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές, βλ. παράγραφο 4.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

*Ασθενείς με σΝΙΑ*

Το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με σΝΙΑ. Σε κλινικές δοκιμές, η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποιήσης των μακροφάγων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

*Πολυσορβικό*

Κάθε φιαλίδιο 80 mg περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο 200 mg περιέχει 5,0 mg πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο 400 mg περιέχει 10,0 mg πολυσορβικού 80.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι ασθενείς με αλλεργία στα πολυσορβικά δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπη με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν οποιαδήποτε επίδραση της ΜΤΧ, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι η τοσιλιζουμάμπη.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκαλεί μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η τοσιλιζουμάμπη ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μια εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπη, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, φαινπροκούμονα , φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής (t1/2), η επίδραση του τοσιλιζουμάμπη στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τοσιλιζουμάμπη σε εγκύους. Μια μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/ εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Avtozma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του τοσιλιζουμάμπη στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί/αποφευχθεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Avtozma λαμβάνοντας υπόψη το όφελους τοθ θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Avtozma για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση στη γονιμότητα κατά τη θεραπεία με

τοσιλιζουμάμπη.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το τοσιλιζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8, ζάλη).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ADRs (εμφάνιση σε ποσοστό ≥ 5% των ασθενών υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs για ΡΑ, σΝΙΑ, πΝΙΑ και CRS) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένη ALT.

Οι πιο σοβαρές ADRs ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ADRs (που εμφανίζονται σε ≥ 5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη για COVID-19) ήταν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δυσκοιλιότητα και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος.

Οι ADRs από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του τοσιλιζουμάμπη στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών μελετών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), σπάνιες (>1/10.000 έως <1/1.000) ή πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Ασθενείς με PA

To προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη έχει διερευνηθεί μέσω 4 ελεγχόμενων μελετών με εικονικό φάρμακο (μελέτες II, III, IV και V), 1 μελέτης ελεγχόμενης με MTX (μελέτη Ι) και στις περιόδους παράτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μια μελέτη (μελέτη ΙΙ). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς λάμβαναν 4 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX, 1870 ασθενείς λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς λάμβαναν μονοθεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης συμπεριλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μια δόση τοσιλιζουμάμπη, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης των μελετών. Από τους 4009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3577 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3296 για τουλάχιστον 1 χρόνο, 2806 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια και 1222 για 3 χρόνια.

*Πίνακας 1. Λίστα των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή με βάση εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος*

| **Κατηγορία Οργάνου- Συστήματος κατά MedDRA** | **Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού | Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας | Εκκολπωματίτιδα |  |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος |  | Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία |  |  |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  | Αναφυλαξία (θανατηφόρα)1, 2, 3 |
| Ενδοκρινικές διαταραχές |  |  | Υποθυρεοειδισμός |  |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Υπερχοληστερο- λαιμία\* |  | Υπερτριγλυκεριδαιμία |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Κεφαλαλγία, Ζάλη |  |  |
| Διαταραχές του οφθαλμού |  | Επιπεφυκίτιδα |  |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση |  |  |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου |  | Βήχας, Δύσπνοια |  |  |
| Γαστρεντερικές διαταραχές |  | Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα | Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος |  |
| Ηπατοχολικές διαταραχές |  |  |  | Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος, Πολύ σπάνια: Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση |  | Σύνδρομο Stevens-Johnson3 |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος |  |  | Νεφρολιθίαση |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης |  | Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας |  |  |
| Διερευνήσεις |  | Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη\* |  |  |

\* Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις που συλλέγονται ως μέρος της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπω το παρακάτω κείμενο).

1 *Βλ. Παράγραφο 4.3*

2 *Βλ. Παράγραφο 4.4*

3 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

*Λοιμώξεις*

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες μελέτες το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με αγωγή με DMARD ήταν 127 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοσιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε έκθεση.

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARD ήταν 5,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης σε σύγκριση με 3,9 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με 1,5 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε ΜΤΧ.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάματα ανά 100 ασθενείς- έτη. Στις σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν, ορισμένες με αποτέλεσμα θάνατο, συμπεριλαμβάνονται ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, επεμβατικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας jirovecii, πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις ευκαιριακών λοιμώξεων.

*Διάμεση Πνευμονοπάθεια*

Η επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

*Γαστρεντερική Διάτρηση.*

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων 6μηνιαίων κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοσιλιζουμάμπη αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, συρίγγια και απόστημα.

*Αντιδράσεις Σχετιζόμενες με την Έγχυση*

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάματα που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάματα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από το τέλος της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιοριστικές για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τοσιλιζουμάμπη, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η αγωγή, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων και των ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφυλαξία με αποτέλεσμα θάνατο αναφέρθηκε μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από 1 x 109/l σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανέπτυξαν ANC < 1 x 109/l παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από 0,5 x 109 / l αναφέρθηκαν σε 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη με DMARDs. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

*Αιμοπετάλια*

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του 100 x 103/ μL σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβάματα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

Έχουν εκδηλωθεί πολύ σπάνια αναφορές πανκυτταροπενίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT/AST >3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη, έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη μαζί με DMARDs έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών σε μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών σε αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και DMARD, η πλειονότητα των οποίων διέκοψαν μόνιμα την αγωγή με τοσιλιζουμάμπη. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης μεγαλύτερης από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συλλέχθηκε ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Κατά τη διάρκεια 6μηνιαίων ελεγχόμενων δοκιμών αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές εμφάνισαν συνεχείς αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη ≥ 6,2 mmol/ l, 15% εμφάνισαν συνεχή αύξηση στην LDL έως ≥ 4,1 mmol/l. Οι αυξήσεις των λιπιδικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις 6μηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

*Κακοήθειες*

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης κακοήθειας λόγω έκθεσης στο τοσιλιζουμάμπη. Οι αξιολογήσεις της μακροπρόθεσμης ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

*Δερματικές αντιδράσεις*

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Ασθενείς με COVID-19

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη στην COVID-19 βασίστηκε σε 3 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511). Συνολικά 974 ασθενείς εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε αυτές τις μελέτες. Η συλλογή δεδομένων ασφαλείας από τη RECOVERY ήταν περιορισμένη και δεν παρουσιάζεται εδώ.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος και συχνότητας MedDRA στον Πίνακα 2, έχουν κριθεί από συμβάντα που συνέβησαν σε τουλάχιστον 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και πιο συχνά από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511.

*Πίνακας 2: Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών1 που Προσδιορίστηκαν Από τον Συγκεντρωτικό, Αξιολογήσιμο ως προς την Ασφάλεια, Πληθυσμό από τις Κλινικές Μελέτες του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με COVID-192*

| **Κατηγορία Οργάνου- Συστήματος κατά MedDRA** | **Πολύ συχνές** | **Συχνές** |
| --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  | Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης |  | Υποκαλιαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Άγχος, Αϋπνία |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  | Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων |  | Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες |

1 Οι ασθενείς προσμετρώνται μία φορά για κάθε κατηγορία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αντιδράσεων

2 Περιλαμβάνει αξιολογημένες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις μελέτες WA42511, WA42380 και ML42528

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου

*Λοιμώξεις*

Στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις μελέτες ML42528, WA42380 και WA42511, τα ποσοστά συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ασθενών με COVID-19 που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη (30,3%/18,6%, n=974) έναντι του εικονικού φαρμάκου (32,1%/ 22,8%, n=483).

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στην ομάδα θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν συνεπές με το προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη από τον συνολικό πληθυσμό που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Σε αυτήν την υποομάδα, λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 27,8% και στο 18,1% των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβιο τοσιλιζουμάμπη και στο 30,5% και 22,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

*Εργαστηριακές Ανωμαλίες*

Η συχνότητα εμφάνισης των εργαστηριακών ανωμαλιών ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ ασθενών με COVID-19 που έλαβαν μία ή δύο δόσεις ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές με λίγες εξαιρέσεις. Οι μειώσεις των αιμοπεταλίων και των ουδετερόφιλων και οι αυξήσεις της ALT και της AST ήταν πιο συχνές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν IV τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Aσθενείς με σΝΙΑ και πΝΙΑ

Το προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη στον παιδιατρικό πληθυσμό συνοψίζεται στις παραγράφους για την πΝΙΑ και τη σΝΙΑ που ακολουθούν. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με πΝΙΑ και σΝΙΑ ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ, βλ. παράγραφο 4.8.

Οι ADRs σε ασθενείς με πΝΙΑ και σΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη παρατίθενται στον Πίνακα 3 και παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος και συχνότητας MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή (≥ 1/10), συχνή (≥ 1/100 έως < 1/10) ή όχι συχνή (≥1/1.000 έως < 1/100).

*Πίνακας 3: Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με σΝΙΑ ή πΝΙΑ που ελάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.*

| **Κατηγορία Οργανικού – Συστήματος κατά MedDRA** | **Προτιμώμενος όρος** | **Συχνότητα** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | Πολύ συχνές | Συχνές | Όχι συχνές |
|  | Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού | πΝΙΑ, σΝΙΑ |  |  |
| Ρινοφαρυγγίτιδα | πΝΙΑ, σΝΙΑ |  |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |  |  |  |
|  | Κεφαλαλγία | πΝΙΑ | σΝΙΑ |  |
| Γαστρεντερικές διαταραχές | |  |  |  |
|  | Ναυτία |  | πΝΙΑ |  |
| Διάρροια |  | πΝΙΑ, σΝΙΑ |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης | |  |  |  |
|  | Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις |  | πΝΙΑ1, σΝΙΑ2 |  |
| Διερευνήσεις | |  |  |  |
|  | Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες |  | πΝΙΑ |  |
| Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων | συστηματική ΝΙΑ | πΝΙΑ |  |
| Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων |  | σΝΙΑ | πΝΙΑ |
| Αυξημένη χοληστερόλη |  | σΝΙΑ | πΝΙΑ |

1 Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, την κεφαλαλγία, τη ναυτία και την υπόταση

2 Τα σχετιζόμενα με την έγχυση συμβάματα αντίδρασης στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το εξάνθημα, την κνίδωση, τη διάρροια, την επιγαστρική δυσφορία, την αρθραλγία και την κεφαλαλγία.

Ασθενείς με πΝΙΑ

Το προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη στην πΝΙΑ μελετήθηκε σε 188 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Η συνολική έκθεση του ασθενούς ήταν 184,4 ασθενοέτη. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πΝΙΑ παρατίθεται στον Πίνακα 3. Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πΝΙΑ ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και σΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ, τα συμβάματα ρινοφαρυγγίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας και μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων αναφέρονταν συχνότερα στον πληθυσμό με πΝΙΑ. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της πΝΙΑ σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

*Λοιμώξεις*

Το ποσοστό των λοιμώξεων σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο τοσιλιζουμάμπη ήταν 163,7 ανά 100 ασθενείς –έτη. Στα συχνότερα παρατηρηθέντα συμβάματα ήταν η ρινοφαρυγγίτιδα και οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν αριθμητικά υψηλότερο στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπη (12,2 ανά 100 έτη ασθενούς) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη (4,0 ανά 100 έτη ασθενούς). Η επίπτωση των λοιμώξεων που οδήγησαν σε διακοπές της δόσης ήταν, επίσης, αριθμητικά υψηλότερη στους ασθενείς με βάρος <30 kg υπό θεραπεία με 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπη (21,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη (7,6%).

*Αντιδράσεις Σχετιζόμενες με την Έγχυση*

Στους ασθενείς με πΝΙΑ, ως αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μία έγχυση. Σε όλο τον πληθυσμό έκθεσης στο τοσιλιζουμάμπη, 11 ασθενείς (5,9%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και 38 ασθενείς (20,2%) παρουσίασαν σύμβαμα μέσα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Τα συνηθέστερα συμβάματα που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η υπόταση και, σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση, ήταν η ζάλη και η υπόταση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και εντός 24 ωρών από την έγχυση ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και σΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη τοσιλιζουμάμπη και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας.

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη τοσιλιζουμάμπη, 1% των ασθενών εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ≤ 50 Χ 103/µL χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάματα.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στη τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3xULN στο 3,7% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στη μελέτη ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη WA19977 το 3.4% και 10.4% των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν αύξηση της τιμής της LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε ≥ 200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

*Ασθενείς με σΝΙΑ*

Το προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη στη σNIA μελετήθηκε σε 112 ασθενείς ηλικίας από 2 έως 17 ετών. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη φάση 12 εβδομάδων, 75 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη (8 mg/kg ή 12 mg/kg με βάση το σωματικό βάρος). Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής σε τοσιλιζουμάμπη, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης.

Σε γενικές γραμμές, οι ADRs στους ασθενείς με σNIA ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ, βλ. παράγραφο 4.8. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με σNIA παρατίθεται στον Πίνακα 3. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ, οι ασθενείς με σNIA εμφάνισαν υψηλότερη συχνότητα ρινοφαρυγγίτιδας, μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων, αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες και διάρροια. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της σNIA σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

*Λοιμώξεις*

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων στην ομάδα του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη ήταν 344,7 ανά 100 ασθενοέτη και 287,0 ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε το εικονικό φάρμακο. Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (Μέρος ΙΙ), το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων παρέμεινε παρόμοιο στα 306,6 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων στην ομάδα του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη ήταν 11,5 ανά 100 ασθενοέτη. Στον ένα χρόνο στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων παρέμεινε σταθερό στα 11,3 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Οι αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ με την προσθήκη της ανεμευλογιάς και της μέσης ωτίτιδας.

*Αντιδράσεις Σχετιζόμενες με την Έγχυση*

Ως αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μια έγχυση. Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 4% των ασθενών της ομάδας του τοσιλιζουμάμπη παρουσίασε συμβάματα που συνέβησαν κατά την έγχυση. Ένα σύμβαμα (αγγειοοίδημα) θεωρήθηκε σοβαρό και απειλητικό για τη ζωή και ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία της μελέτης.

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 16% των ασθενών της ομάδας της τοσιλιζουμάμπη και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη, τα συμβάματα συμπεριέλαβαν αλλά δεν περιορίστηκαν σε εξάνθημα, κνίδωση, διάρροια, επιγαστρική δυσφορία, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Ένα από τα συμβάματα αυτά, η κνίδωση, θεωρήθηκε σοβαρή.

Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με τη τοσιλιζουμάμπη και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας, αναφέρθηκαν σε 1 στους 112 ασθενείς (< 1%) που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης και έως και την ανοικτής επισήμανσης κλινική δοκιμή.

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, εμφανίστηκε μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων κάτω από 1 x 109/L σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη και καμία μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων κάτω από 1 x 109/L εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% της ομάδας του τοσιλιζουμάμπη.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1% στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη εμφάνισε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ≤ 100 x 103/µL.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από 100 x 103/µl, εμφανίστηκαν σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη, χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά επεισόδια.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN σε ποσοστό 5% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη και σε ποσοστό 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη.

*Ανοσοσφαιρίνη G*

Τα επίπεδα της IgG μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η μείωση στο χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού συνέβη σε 15 ασθενείς κάποια χρονική στιγμή της μελέτης.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, (μελέτη WA18221), το 13,4% και το 33,3% των ασθενών αντίστοιχα εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL- χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε ≥ 200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (μελέτη WA18221), το 13,2% και το 27,7% των ασθενών αντίστοιχα παρουσίασαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε ≥ 200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης.

Ασθενείς με CRS

Η ασφάλεια του τοσιλιζουμάμπη σε CRS έχει αξιολογηθεί σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές, όπου 51 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβιo tοcilizumab 8 mg / kg (12 mg / kg για ασθενείς κάτω των 30 kg) με ή χωρίς πρόσθετη υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR-T κύτταρα). Χορηγήθηκε μια διάμεση τιμή της 1 δόσης τοσιλιζουμάμπη (εύρος, 1-4 δόσεις).

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά του τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε μία ακούσια περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε παιδιατρικό πληθυσμό.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς Ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Το Avtozma είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

Μηχανισμός δράσης

Η τοσιλιζουμάμπη συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η τοσιλιζουμάμπη αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των sIL-6R και mIL-6R. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων Τ και Β, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει συνδεθεί με την παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η αγωγή με τοσιλιζουμάμπη συσχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε η τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP μέσα στα φυσιολογικά πλαίσια εμφανίστηκαν ήδη από τη 2η εβδομάδα, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε υγιή άτομα που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 3 έως 5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στην τιμή έναρξης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με COVID-19 με μία δόση τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg χορηγούμενη ενδοφλεβίως, παρατηρήθηκαν μειώσεις στα επίπεδα της CRP, εντός των φυσιολογικών ορίων, ήδη από την Ημέρα 7.

Ασθενείς με ΡΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ≥18 ετών, με ενεργό ΡΑ που διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις στην έναρξη.

Στη Μελέτη Ι, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες ΙΙ, ΙΙΙ και V, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη ΙV, η τοσιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARDs έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARDs. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των 5 μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη Ι αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και που δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειονότητα (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (δόση κλιμακούμενη από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη ΙΙ, μια διετή μελέτη με προγραμματισμένη ανάλυση την εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη ΜTX. Χορηγούνταν τυφλά δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg την εβδομάδα). Μετά την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο + ΜTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg το δεύτερο χρόνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη ΙΙΙ αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

Στη Μελέτη ΙV αξιολογήθηκαν 1220 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή DMARDs.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg εβδομαδιαίως).

*Κλινική ανταπόκριση*

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4). Στη Μελέτη Ι, αποδείχθηκε η ανωτερότητα του τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την ύπαρξη του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό προηγούμενων θεραπειών ή τη βαρύτητα της νόσου. Ο χρόνος εμφάνισης ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το εύρος της ανταπόκρισης εξακολούθησε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 χρόνια παρατηρήθηκαν στις ανοιχτές μελέτες παράτασης I-V.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα μεμονωμένα στοιχεία της ανταπόκρισης ACR, τα οποία συμπεριλαμβάνουν: αριθμό ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, σφαιρική αξιολόγηση από τους ασθενείς και το γιατρό, βαθμολογίες του δείκτη αναπηρίας, αξιολόγηση άλγους και CRP σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με MTX ή άλλα DMARDs σε όλες τις μελέτες.

Ασθενείς σε μελέτες I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5–6,8 στην έναρξη. Σημαντική μείωση από την έναρξη σε DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1.3-2.1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν DAS28 με κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη ΙΙ, το 65% των ασθενών πέτυχε DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% σε 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών την εβδομάδα 24.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg μαζί με DMARDs έναντι της ομάδας που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARDs (p<0,03). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS28 <2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 8mg/kg με DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARD (p<0,0001).

*Πίνακας 4. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% ασθενών)*

|  | **Μελέτη I  AMBITION** | | **Μελέτη II LITHE** | | **Μελέτη III OPTION** | | **Μελέτη IV  TOWARD** | | **Μελέτη V RADIATE** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Εβδο μάδα** | **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 - Τοσιλιζουμάμπη*  *MTX - Μεθοτρεξάτη*  *PBO - Εικονικό φάρμακο*  *DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο*  *\*\* - p<0,01, TCZ έναντι PBO + MTX / DMARD*  *\*\*\* - p<0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX /DMARD* | | | | | | | | | | |

*Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση*

Μετά από θεραπεία 2 χρόνων με τοσιλιζουμάμπη + ΜΤΧ, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση ανταπόκρισης ACR 70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

*Ακτινολογική ανταπόκριση*

Στη Μελέτη ΙΙ, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε από τις ακτινολογικές εξετάσεις και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αποδείχθηκε μέσω της σημαντικά μειωμένης ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου (Πίνακας 5).

Στην ανοικτής επισήμανσης παράταση της Μελέτης ΙΙ, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο χρόνο θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την έναρξη την εβδομάδα 104 σε συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX (p<0,0001) συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο και MTX.

*Πίνακας 5. Μέσος όρος ακτινολογικών μεταβολών μετά από 52 εβδομάδες στη Μελέτη ΙΙ*

|  | **PBO + MTX**  **(+TCZ από την εβδομάδα 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| --- | --- | --- |
| Συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Bαθμολόγηση διαβρώσεων | 0,71 | 0,17\* |
| Bαθμολόγηση JSN (στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος) | 0,42 | 0,12\*\* |
| *PBO - Εικονικό φάρμακο* | | |
| *MTX - Μεθοτρεξάτη* | | |
| *TCZ - Τοσιλιζουμάμπη* | | |
| *JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος* | | |
| *\* - p≤0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX* | | |
| *\*\* - p <0,005, TCZ έναντι PBO + MTX* | | |

Μετά από θεραπεία 1 χρόνου με τοσιλιζουμάμπη και ΜΤΧ, 85% των ασθενών (n=348) δεν είχαν εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από μεταβολή μηδέν ή μικρότερη στη Συνολική Βαθμολόγηση κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο και MTX (n=290) (p ≤ 0,001). Αυτό παράμεινε σταθερό, μετά από θεραπεία 2 χρόνων (83%; n=353). Το 93 % (93%; n=271) των ασθενών δεν είχαν εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

*Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής*

Οι ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας – HAQ-DI), Short Form-36 και Eρωτηματολόγια Λειτουργικής Εκτίμησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές του HAQ-DI σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά την παράταση της ανοικτής επισήμανσης Μελέτης ΙΙ, η βελτίωση της φυσικής λειτουργίκότητας διατηρήθηκε για μέχρι 2 χρόνια. Την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή του HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και MTX. Η μέση μεταβολή του HAQ-DI διατηρήθηκε την Εβδομάδα 104 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX(-0,61).

*Επίπεδα αιμοσφαιρίνης*

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με τα DMARDs (p<0,0001) την εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός των φυσιολογικών ορίων έως και την εβδομάδα 24.

*Τοσιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπη στη μονοθεραπεία*

H μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη ΜΤΧ ή στους οποίους η συνεχιζόμενη θεραπεία με ΜΤΧ θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη ΜΤΧ). Οι ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση τοσιλιζουμάμπη (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπη έλαβαν μία SC ένεση αδαλιμουμάμπη (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν IV έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w). Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική δράση παρατηρήθηκε υπέρ του τοσιλιζουμάμπη έναντι του αδαλιμουμάμπη ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την έναρξη έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της αλλαγής στο DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 6).

*Πίνακας 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VI (WA19924)*

|  | **ADA + Εικονικό φάρμακο (IV)**  **N = 162** | **TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC)**  **N = 163** | **Τιμή p(α)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την Εβδομάδα 24** | | | |
| DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή) | -1,8 | -3,3 |  |
| Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% CI) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0,0001 |
| **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την Εβδομάδα 24 (β)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0,0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0,0001 |
| Aνταπόκριση ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Aνταπόκριση ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Aνταπόκριση ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ΡΑ, για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα καταληκτικά σημεία συνεχών μεταβλητών.*

*β Για τη διαχείριση των ελλειπόντων δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απόδοσης ως μη-ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πολλαπλότητα ελέγχθηκε με τη μέθοδο Bonferroni-Holm.*

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο τοσιλιζουμάμπη και το αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπη 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Και οι δύο θεραπείες της μελέτης προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (πτώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στις ALT, AST και στα λιπίδια), ωστόσο το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το αδαλιμουμάμπη. Tέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν πτώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων βαθμού CTC 3 ή 4. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT βαθμού CTC 2 ή υψηλότερου. Η μέση αύξηση στην LDL από την έναρξη ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1).

***Πρώιμη ΡΑ, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ΜΤΧ***

Η μελέτη VII (WA19926), μία μελέτη 2 ετών με προγραμματισμένη πρωταρχική ανάλυση την εβδομάδα 52 αξιολόγησε 1162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη ΜΤΧ με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή πρώιμη ΡΑ (μέση διάρκεια θεραπείας ≤6 μήνες). Περίπου 20% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs άλλη από ΜΤΧ. Η μελέτη αυτή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού τοσιλιζουμάμπη IV 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/ΜΤΧ, της μονοθεραπείας ΙV τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg και μονοθεραπείας με ΜΤΧ στη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων και στο ποσοστό της εξέλιξης της αρθρικής βλάβης την εβδομάδα 104. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS 28 < 2.6) την εβδομάδα 24. Μία σημαντικά υψηλότερη αναλογία ασθενών στις ομάδες τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με τοσιλιζουμάμπη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με ΜΤΧ. Η ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg + MTX έδειξε επίσης στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg παρατηρήθηκαν αριθμητικά μεγαλύτερες ανταποκρίσεις σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με ΜΤΧ σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφικών καταληκτικών σημείων. Σε αυτήν τη μελέτη, οι υφέσεις κατά ACR/EULAR (Boolean και Index) αναλύθηκαν επίσης ως προκαθορισμένα διερευνητικά καταληκτικά σημεία, με υψηλότερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται στις ομάδες του τοσιλιζουμάμπη. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη VII παρατίθενται στον Πίνακα 7.

*Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη VII (WA19926) σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ χωρίς προηγούμενη έκθεση στη ΜΤΧ*

|  | | **TCZ  8 mg/kg  + MTX**  **N=290** | **TCZ 8 mg/kg + Εικονικό φάρμακο N=292** | **TCZ**  **4 mg/kg**  **+ MTX**  **N=288** | **Εικονικό φάρμακο + MTX**  **N=287** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο** | | | | | |
| Ύφεση DAS28 | |  |  |  |  |
| Εβδομάδα 24 | n (%) | 130 (44.8)\*\*\* | 113 (38.7)\*\*\* | 92 (31.9) | 43 (15.0) |
| **Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία** | | | | | |
| Ύφεση DAS 28 | |  |  |  |  |
| Εβδομάδα 52 | n (%) | 142 (49.0)\*\*\* | 115 (39.4) | 98 (34.0) | 56 (19.5) |
| ACR |  |  |  |  |  |
| Εβδομάδα 24 | ACR20, n (%) | 216 (74.5)\* | 205 (70.2) | 212 (73.6) | 187 (65.2) |
|  | ACR50, n (%) | 165 (56.9)\*\* | 139 (47.6) | 138 (47.9) | 124 (43.2) |
|  | ACR70, n (%) | 112 (38.6)\*\* | 88 (30.1) | 100 (34.7) | 73 (25.4) |
| Εβδομάδα 52 | ACR20, n (%) | 195 (67.2)\* | 184 (63.0) | 181 (62.8) | 164 (57.1) |
|  | ACR50, n (%) | 162 (55.9)\*\* | 144 (49.3) | 151 (52.4) | 117 (40.8) |
|  | ACR70, n (%) | 125 (43.1)\*\* | 105 (36.0) | 107 (37.2) | 83 (28.9) |
| HAQ-DI (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή) | |  |  |  |  |
| Εβδομάδα 52 | | -0.81\* | -0.67 | -0.75 | -0.64 |
| **Ακτινογραφικά Καταληκτικά Σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)** | | | | | |
| Εβδομάδα 52 | mTSS | 0.08\*\*\* | 0.26 | 0.42 | 1.14 |
|  | Βαθμός διάβρωσης | 0.05\*\* | 0.15 | 0.25 | 0.63 |
|  | JSN | 0.03 | 0.11 | 0.17 | 0.51 |
| Ακτινογραφική μη εξέλιξη n (%),μεταβολή από την αρχική τιμή στο mTSS ≤0) | | 226 (83)‡ | 226 (82)‡ | 211 (79) | 194 (73) |
| **Exploratory Endpoints** | | | | | |
| Εβδομάδα 24: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%) | | 47 (18.4) ‡ | 38 (14.2) | 43 (16.7) ‡ | 25 (10.0) |
| ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%) | | 73 (28.5) ‡ | 60 (22.6) | 58 (22.6) | 41 (16.4) |
| Εβδομάδα 52: ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%) | | 59 (25.7) ‡ | 43 (18.7) | 48 (21.1) | 34 (15.5) |
| ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%) | | 83 (36.1) ‡ | 69 (30.0) | 66 (29.3) | 49 (22.4) |

*mTSS - τροποποιημένο Total Sharp Score*

*JSN - Στένωση μεσάρθριου διαστήματος*

Όλες οι συγκρίσεις αποτελεσματικότητας έναντι Εικονικού φαρμάκου + ΜΤΧ \*\*\*p≤0.0001; \*\*p<0.001; \*p<0.05

‡ Τιμή p < 0.05 έναντι εικονικού φαρμάκου + MTX, αλλά το καταληκτικό σημείο ήταν διερευνητικό (δεν περιλαμβάνεται στην ιεραρχία του στατιστικού ελέγχου και επομένως δεν έχει ελεγχθεί για πολλαπλότητα)

COVID-19

Κλινική αποτελεσματικότητα

**RECOVERY (Τυχαιοποιημένη Aξιολόγηση της θεραπείας κατά της COVID-19) Συνεργατική Oμαδική Mελέτη σε Nοσηλευόμενους Eνήλικες που έχουν Διαγνωστεί με COVID-19**

Η RECOVERY ήταν μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη πλατφόρμας που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των πιθανών θεραπειών σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Όλοι οι επιλέξιμοι ασθενείς έλαβαν τη συνήθη φροντίδα και υποβλήθηκαν σε αρχική (κύρια) τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια της δοκιμής είχαν κλινικά πιθανολογουμενη ή εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη από SARS-CoV-2 και δεν είχαν ιατρικές αντενδείξεις για καμία από τις θεραπείες. Ασθενείς με κλινικές ενδείξεις προοδευτικής COVID-19 (που ορίζεται ως κορεσμός οξυγόνου <92% σε αέρα δωματίου ή ως λήψη οξυγονοθεραπείας, και CRP ≥75 mg/L) πλήρωσαν τις προϋποθέσεις για μια δεύτερη τυχαιοποίηση για να λάβουν είτε ενδοφλέβιο τοσιλιζουμάμπη είτε συνήθη φροντίδα μόνο.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που περιελάμβανε 4.116 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με 2.022 ασθενείς στο σκέλος τοσιλιζουμάμπη + συνήθης φροντίδα και 2.094 ασθενείς στο σκέλος που ελάμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη και τα χαρακτηριστικά της νόσου του πληθυσμού ITT ήταν καλά ισορροπημένα σε όλα τα σκέλη θεραπείας. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 63,6 έτη (τυπική απόκλιση [SD] 13,6 έτη). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (67%) και Λευκοί (76%). Το διάμεσο (εύρος) επίπεδο της CRP ήταν 143 mg/L (75-982).

Κατά την έναρξη, το 0,2% (n=9) των ασθενών δεν λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο, το 45% των ασθενών χρειάζονταν οξυγόνο χαμηλής ροής, το 41% των ασθενών χρειάζονταν μη επεμβατικό αερισμό ή οξυγόνο υψηλής ροής και το 14% των ασθενών χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το 82% αναφέρθηκε ότι λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή (οριζόμενο ως ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή είτε πριν είτε κατά τη στιγμή της τυχαιοποίησης). Οι συχνότερες συννοσηρότητες ήταν ο διαβήτης (28,4%), η καρδιοπάθεια (22,6%) και η χρόνια πνευμονοπάθεια (23,3%).

Η κύρια έκβαση ήταν ο χρόνος μέχρι το θάνατο μέχρι την Ημέρα 28. Η αναλογία κινδύνου που συνέκρινε το σκέλος του τοσιλιζουμάμπη + συνήθης φροντίδα με το σκέλος που ελάμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο ήταν 0,85 (95% CI: 0,76 έως 0,94), ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (p=0,0028). Οι πιθανότητες θανάτου έως την Ημέρα 28 υπολογίστηκαν σε 30,7% και 34,9% στα σκέλη του τοσιλιζουμάμπη και της συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα. Η διαφορά κινδύνου υπολογίστηκε σε -4,1% (95% CI: -7,0% έως -1,3%), συνεπής με την πρωτογενή ανάλυση. Η αναλογία κινδύνου μεταξύ της προκαθορισμένης υποομάδας ασθενών που έλαβαν συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 0,79 (95% CI: 0,70 έως 0,89) και για την προκαθορισμένη υποομάδα που δεν λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη ήταν 1,16 (95% CI: 0,91 έως 1,48).

Ο διάμεσος χρόνος έως την έξοδο από το νοσοκομείο ήταν 19 ημέρες στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη + συνήθους φροντίδας και >28 ημέρες στο σκέλος της συνήθους φροντίδας (αναλογία κινδύνου [95% CI] = 1,22 [1,12 έως 1,33]).

Μεταξύ των ασθενών που δεν χρειάζονταν επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατά την έναρξη, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό ή πέθαναν την Ημέρα 28 ήταν 35% (619/1754) στο σκέλος τοσιλιζουμάμπη + συνήθους φροντίδας και 42% (754/1800) στο σκέλος της μόνο συνήθους φροντίδας (αναλογία κινδύνου [95% CI] = 0,84, [0,77 έως 0,92] p<0,0001).

Παιδιατρικός πληθυσμός

*Ασθενείς με σΝΙΑ*

*Κλινική αποτελεσματικότητα*

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη στη θεραπεία της ενεργού σΝΙΑ αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων, δύο σκελών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη μελέτη είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μηνες, ενεργό νόσο χωρίς έξαρση που να απαιτεί δόσεις κορτικοστεροειδών άνω των 0,5 mg / kg ισοδύναμα πρεδνιζόνης. Η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς ΜΤΧ) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη:εικονικό φάρμακο = 2:1), 75 ασθενείς λάμβαναν εγχύσεις τοσιλιζουμάμπη κάθε δύο εβδομάδες, 8 mg/kg για ασθενείς ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για ασθενείς < 30 kg και 37 ασθενείς ορίστηκαν να λαμβάνουν εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε από την εβδομάδα έξι για τους ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν μια ανταπόκριση ACR70 για την ΝΙΑ. Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά το χρόνο απομάκρυνσης από τη μελέτη εξαιτίας της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση σε δοσολογία κατάλληλη για το σωματικό τους βάρος.

*Κλινική ανταπόκριση*

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 30% βελτίωση στα βασικά στοιχεία της απόκρισης ACR για ΝΙΑ (απόκριση ACR για ΝΙΑ 30) την εβδομάδα 12 και απουσία πυρετού (καμία καταγραφή θερμοκρασίας ≥ 37,5°C κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (64/75) των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και 24,3% (9/37) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο πέτυχαν αυτό το καταληκτικό σημείο. Τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά διαφορετικά (p<0,0001).

Το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενών που πέτυχαν ανταποκρίσεις ACR 30, 50, 70 και 90 για ΝΙΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

*Πίνακας 8. Βαθμός ανταπόκρισης ACR για ΝΙΑ την εβδομάδα 12 (% των ασθενών)*

| **Βαθμός Ανταπόκρισης** | **Τοσιλιζουμάμπη**  **N = 75** | **Εικονικό φάρμακο**  **N = 37** |
| --- | --- | --- |
| ΝΙΑ ACR 30 | 90,7%1 | 24,3% |
| ΝΙΑ ACR 50 | 85,3%1 | 10,8% |
| ΝΙΑ ACR 70 | 70,7%1 | 8,1% |
| ΝΙΑ ACR 90 | 37,3%1 | 5,4% |

*1 p<0,0001, τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου*

*Επίδραση στις συστηματικές εκδηλώσεις*

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ποσοστό 85% αυτών που είχαν πυρετό εξαιτίας της συστηματικής ΝΙΑ κατά την έναρξη της θεραπείας δεν εμφάνισαν πυρετό (καμία καταγραφή θερμοκρασίας ≥ 37,5°C κατά τις προηγούμενες 14 ημέρες) την εβδομάδα 12 έναντι μόνον 21% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,0001).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) άλγους που παρατηρήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ήταν 41 βαθμούς μείωση σε μια κλίμακα 0-100 σε σύγκριση με 1 βαθμό μείωση για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p<0,0001).

*Μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών*

Στους ασθενείς που πέτυχαν ανταπόκριση ACR70 για ΝΙΑ επετράπη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (24%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη έναντι 1 (3%) ασθενή από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μπόρεσαν να μειώσουν τη δόση του κορτικοστεροειδούς που ελάμβαναν κατά τουλάχιστον 20% χωρίς να παρουσιάσουν επακόλουθη επιδείνωση της νόσουκατα ACR30 ή εμφάνιση συστηματικών συμπτωμάτων την εβδομάδα 12 (p=0,028). Οι μειώσεις της δόσης των κορτικοστεροειδών συνεχίστηκαν, με 44 ασθενείς να διακόπτουν τη χρήση των από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 44, διατηρώντας τις ανταποκρίσεις ΝΙΑ ACR.

*Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής*

Την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και παρουσίασαν την ελάχιστη κλινικά σημαντική βελτίωση στο Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας της Παιδικής Ηλικίας – Δείκτης Αναπηρίας (οριζόμενη ως ατομική μείωση της συνολικής βαθμολογίας κατά ≥ 0,13) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, 77% έναντι 19% (p<0,0001).

*Εργαστηριακές παράμετροι*

Πενήντα από τους εβδομήντα πέντε (67%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης < LLN κατά την έναρξη της θεραπείας. Σαράντα (80%) από τους ασθενείς αυτούς εμφάνισαν αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης έως εντός του φυσιολογικού εύρους την εβδομάδα 12, σε σύγκριση με μόνο 2 από τους 29 ασθενείς (7%) που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης < LLN κατά την έναρξη της θεραπείας (p<0,0001).

*Ασθενείς με πΝΙΑ*

*Κλινική αποτελεσματικότητα*

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη εκτιμήθηκε στην τριών σκελών μελέτη WA19977, η οποία περιελάμβανε μια ανοικτής επισήμανσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πΝΙΑ. Το Μέρος Ι αποτελούνταν από μία εισαγωγική περίοδο 16 εβδομάδων ενεργού θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη (n=188), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος II, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων (n=163), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος III, μία ανοιχτής επισήμανσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος Ι, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους ≥ 30 kg έλαβαν τοσιλιζουμάμπη στα 8 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς βάρους < 30 kg τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg είτε 10 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν το Μέρος I της μελέτης και πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR30 για ΝΙΑ στην εβδομάδα 16 συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην τυφλοποιημένη περίοδο απόσυρσης (Μέρος ΙΙ) της μελέτης. Στο Μέρος II, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος I) ή εικονικό φάρμακο σε αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν σύμφωνα με την ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) και την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών. Ο κάθε ασθενής συνέχισε στο Μέρος II της μελέτης μέχρι την Εβδομάδα 40 ή μέχρι ο ασθενής να ικανοποιήσει τα κριτήρια έξαρσης ACR30 για τη ΝΙΑ (σε σχέση με την Εβδομάδα 16) και να κριθεί κατάλληλος για αγωγή διάσωσης με τοσιλιζουμάμπη (ίδια δόση με αυτή που ελήφθη στο Μέρος Ι).

*Κλινική ανταπόκριση*

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με έξαρση ACR30 για ΝΙΑ στην εβδομάδα 40 σε σχέση με την εβδομάδα 16. Σαράντα οχτώ επί τοις εκατό (48,1%, 39/81) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισε εξάρσεις συγκριτικά με το 25,6% (21/82) των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη. Τα ποσοστά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικά (p=0,0024).

Κατά την ολοκλήρωση του Μέρους I, οι ανταποκρίσεις ACR 30/50/70/90 για ΝΙΑ ήταν 89,4%, 83,0%, 62,2%, και 26,1%, αντίστοιχα.

Κατά τη διάρκεια της φάσης απόσυρσης (Μέρος II), το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 30, 50 και 70 για ΝΙΑ στην Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Σε αυτήν τη στατιστική ανάλυση, οι ασθενείς που παρουσίασαν έξαρση (και έλαβαν αγωγή διάσωσης με τοσιλιζουμάμπη) κατά τη διάρκεια του Μέρους ΙΙ ή οι οποίοι αποσύρθησαν κατηγοριοποιήθηκαν ως μη-ανταποκριθέντες. Μία επιπρόσθετη ανάλυση των ανταποκρίσεων ACR για ΝΙΑ, λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40, ανεξαρτήτως της κατάστασης έξαρσης, έδειξε ότι μέχρι την Εβδομάδα 40, 95,1% των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει συνεχή αγωγή με τοσιλιζουμάμπη, πέτυχαν ανταπόκριση ACR30 για ΝIA ή υψηλότερη.

*Πίνακας 9. Ποσοστά ανταπόκρισης ACR για ΝΙΑ που παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 40 σε σχέση με την αρχική τιμή (ποσοστό ασθενών)*

| **Ποσοστό ανταπόκρισης** | Τοσιλιζουμάμπη  N=82 | Εικονικό φάρμακο  N=81 |
| --- | --- | --- |
| ACR 30 | 74.4%\* | 54.3%\* |
| ACR 50 | 73.2%\* | 51.9%\* |
| ACR 70 | 64.6%\* | 42.0%\* |

*\* p<0.01, τοσιλιζουμάμπη vs. εικονικού φαρμάκου*

Ο αριθμός των ενεργών αρθρώσεων μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -14.3 έναντι -11.4, p=0.0435). Η συνολική εκτίμηση του ιατρού για την ενεργότητα της νόσου, όπως μετρήθηκε σε κλίμακα 0-100 mm, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην ενεργότητα της νόσου για το τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -45.2 mm έναντι -35.2 mm, p=0.0031).

Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στην οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για τον πόνο μετά από 40 εβδομάδες αγωγής με τοσιλιζουμάμπη ήταν 32,4 mm σε κλίμακα 0-100 mm συγκριτικά με μείωση 22,3 mm για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (υψηλά στατιστικά σημαντική, p=0.0076).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης κατά ACR ήταν αριθμητικά χαμηλότερα για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία όπως φαίνεται στον Πίνακα 10 που ακολουθεί.

*Πίνακας 10. Αριθμός και ποσοστό ασθενών με έξαρση ACR30 για ΝΙΑ και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για ΝΙΑ στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II μελέτης)*

|  | **Εικονικό φάρμακο** | | **Σύνολο TCZ** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Χρήση βιολογικού παράγοντα** | **Ναι (N = 23)** | **Όχι (N = 58)** | **Ναι (N = 27)** | **Όχι (N = 55)** |
| Έξαρση ACR30 για ΝΙΑ | 18 (78.3) | 21 (36.2) | 12 (44.4) | 9 (16.4) |
| Ανταπόκριση ACR30 για ΝΙΑ | 6 (26.1) | 38 (65.5) | 15 (55.6) | 46 (83.6) |
| Ανταπόκριση ACR50 για ΝΙΑ | 5 (21.7) | 37 (63.8) | 14 (51.9) | 46 (83.6) |
| Ανταπόκριση ACR70 για ΝΙΑ | 2 (8.7) | 32 (55.2) | 13 (48.1) | 40 (72.7) |
| Ανταπόκριση ACR90 για ΝΙΑ | 2 (8.7) | 17 (29.3) | 5 (18.5) | 32 (58.2) |

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη είχαν λιγότερες εξάρσεις ACR30 και υψηλότερες συνολικές ανταποκρίσεις ACR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανεξάρτητα από το ιστορικό χρήσης προηγούμενου βιολογικού παράγοντα.

CRS

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη για τη θεραπεία του CRS αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές των θεραπειών με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR-T κύτταρα) (τισαγενλεκλέουκελ και αξικαμπταγένιες κιλολεύκελ) για αιματολογικές κακοήθειες. Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg (12 mg/kg για ασθενείς <30 kg) με ή χωρίς πρόσθετα κορτικοστεροειδή υψηλής δόσης για σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή CRS. Μόνο το πρώτο επεισόδιο CRS συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση. Ο πληθυσμός αποτελεσματικότητας για την κοορτή τισαγενλεκλέουκελ περιλάμβανε 28 άνδρες και 23 γυναίκες (συνολικά 51 ασθενείς) διάμεσης ηλικίας 17 ετών (εύρος 3-68 ετών). Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη του CRS έως την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπη ήταν 3 ημέρες (εύρος, 0- 18 ημέρες). Η αποκατάσταση του CRS ορίστηκε ως έλλειψη πυρετού και χωρίς αγγειοσυσπαστικά για τουλάχιστον 24 ώρες. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι αν το CRS αποκαθίσταντο εντός 14 ημερών από την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπη, εάν χρειάζονταν όχι περισσότερες από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπη και δεν χρησιμοποιούνταν άλλα φάρμακα εκτός από τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία. Τριάντα εννέα ασθενείς (76,5%, 95% CI: 62,5% -87,2%) πέτυχαν ανταπόκριση. Σε μια ανεξάρτητη κοορτή 15 ασθενών (εύρος: 9-75 ετών) με CRS επαγόμενο από axilabtagene ciloleucel, το 53% ανταποκρίθηκε.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το τοσιλιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR-T κύτταρα).

COVID-19

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το τοσιλιζουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της COVID-19.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ενδοφλέβια χρήση

Ασθενείς με ΡΑ

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552ασθενών με ΡΑ και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπη χορηγούμενα υποδόρια είτε μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD) υπολογίστηκαν για δόση τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC)= 38000 ± 13000 h µg/mL, ελάχιστη συγκέντρωση (Cmin)= 15,9 ± 13,1 µg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/mL. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC και Cmax ήταν μικροί, 1,32 και 1,09 αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την Cmin (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση για τη Cmax και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και Cmin αντίστοιχα. Οι AUC του τοσιλιζουμάμπη, οι Cmin και Cmax αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος ≥ 100 kg, η προβλέψιμη μέση (± SD) σταθεροποιημένης κατάστασης AUC, οι Cmin and Cmax του τοσιλιζουμάμπη ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, 24,4 ± 17,5μg/mL, και 226 ± 50,3 μg/mL, αντίστοιχα, οι οποίες είναι υψηλότερες από τη μέση έκθεση για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκε παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για την τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε αύξηση συγκέντρωσης του τοσιλιζουμάμπη, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με > 800 mg τοσιλιζουμάμπη. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις του τοσιλιζουμάμπη να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς με COVID-19

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού μιας βάσης δεδομένων που αποτελείται από 380 ενήλικες ασθενείς με COVID- 19 στη Μελέτη WA42380 (COVACTA) και τη Μελέτη CA42481 (MARIPOSA) που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ έγχυση τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ή δύο εγχύσεις διαχωρισμένες κατά τουλάχιστον 8 ώρες. Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενη μέση τιμή + SD) υπολογίστηκαν για μία δόση τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg: περιοχή κάτω από την καμπύλη για 28 ημέρες (AUC0-28) = 18.312 (5.184) ώρα•μg/mL, συγκέντρωση την Ημέρα 28 (Cday28) = 0,934 (1,93) μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) = 154 (34,9) μg/mL. Οι AUC0-28, Cday28 και Cmax, μετά από δύο δόσεις τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg διαχωρισμένες κατά 8 ώρες, υπολογίστηκαν επίσης (προβλεπόμενη μέση τιμή +SD): 42.240 (11.520) ώρα•μg/mL και 8,94 (8,5) μg/mL, και 296 (64,7) μg/mL αντίστοιχα.

Κατανομή

Στους ασθενείς με ΡΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 7,07 L.

Σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,52 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 4,23 L, με αποτέλεσμα έναν όγκο κατανομής 8,75 L.

Αποβολή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το τοσιλιζουμάμπη υφίσταται διπλή αποβολή από την κυκλοφορία, μία που ακολουθεί γραμμική κάθαρση και μία που ακολουθεί μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε ασθενείς με ΡΑ, η γραμμική κάθαρση ήταν 9,5 mL/h. Σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19, η γραμμική κάθαρση ήταν 17,6 mL/h σε ασθενείς με τακτική κλίμακα κατηγορίας 3 κατά την έναρξη (OS 3, ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο), 22,5 mL/h σε ασθενείς με OS 4 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται οξυγόνο υψηλής ροής ή μη επεμβατικό αερισμό), 29 mL/h σε ασθενείς με OS 5 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται μηχανικό αερισμό) και 35,4 mL/h σε ασθενείς με OS 6 κατά την έναρξη (ασθενείς που χρειάζονται εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) ή μηχανικό αερισμό και πρόσθετη οργανική υποστήριξη). Η μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε χαμηλές συγκεντρώσεις του τοσιλιζουμάμπη. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Σε ασθενείς με ΡΑ, ο χρόνος t1/2 του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ο δραστικός t1/2 μειώθηκε, με μειούμενες συγκεντρώσεις στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Σε ασθενείς με COVID-19, οι συγκεντρώσεις στον ορό ήταν κάτω από το όριο ποσοτικού προσδιορισμού μετά από 35 ημέρες κατά μέσο όρο μετά από μία έγχυση ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση της δόσης μεγαλύτερη από αυτήν που αναλογεί στις AUC και Cmin σε δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η Cmax αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και Cmin ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg σε σύγκριση με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία:*Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπη. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <80 mL/min και ≥50 mL/min βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπη.

*Hλικία, φύλο και εθνικότητα:* Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ενήλικες ασθενείς με PA και COVID-19 έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπη.

Τα αποτελέσματα της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για ασθενείς με COVID-19 επιβεβαίωσαν ότι το σωματικό βάρος και η σοβαρότητα της νόσου είναι αμφότερες συμμεταβλητές που έχουν σημαντική επίδραση στη γραμμική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη.

*Ασθενείς με σΝΙΑ:*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων που αποτελείτο από 140 ασθενείς με σΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 30 kg ), 12 mg/kg ΙV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος < 30 kg), 162 mg SC κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg SC κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 11. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με σΝΙΑ*

| **ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπη** | **8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg** | **12 mg/kg Q2W κάτω από 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 256 ± 60.8 | 274 ± 63.8 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 69.7 ± 29.1 | 68.4 ± 30.0 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 119 ± 36.0 | 123 ± 36.0 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 1.42 | 1.37 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 3.20 | 3.41 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ\* | 2.01 | 1.95 |

\* τ = 2 εβδομάδες για ενδοφλέβιες δοσολογίες

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 8η εβδομάδα για τα δοσολογικά σχήματα 12 mg / kg (σωματικό βάρος <30 kg) και 8 mg / kg Q2W (σωματικό βάρος ≥30 kg).

Σε ασθενείς με σΝΙΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1.87 L και ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 2.14 L τα οποία οδηγούν σε όγκο κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση 4.01 L. Η γραμμική κάθαρση η οποία είχε εκτιμηθεί ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης ήταν 5.7 ml/h.

Ο χρόνος ημιζωής του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) την εβδομάδα 12.

*Ασθενείς με πΝΙΑ:*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ χαρακτηρίστηκαν από μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 10 mg / kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg SC κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), ή 162 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 12. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με πΝΙΑ*

| **ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπη** | **8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg** | **10 mg/kg Q4W κάτω από 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 183 ± 42.3 | 168 ± 24.8 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 6.55 ± 7.93 | 1.47 ± 2.44 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 42.2 ± 13.4 | 31.6 ± 7.84 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 1.04 | 1.01 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 2.22 | 1.43 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ\* | 1.16 | 1.05 |

\* τ = 4 εβδομάδες για ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα για τα 10 mg / kg (σωματικό βάρος <30 kg) και μέχρι την 16η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg / kg (σωματικό βάρος ≥ 30 kg).

Ο χρόνος ημιζωής του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος ≥ 30 kg ή 10 mg/kg για σωματικό βάρος < 30 kg) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες με τοσιλιζουμάμπη σχετικά με την καρκινογένεση διότι τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης διαφόρων τύπων καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σημαντικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου λόγω της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6μηνη μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς που δεν εκφράζουν την IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μια μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική απόδοση των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση τοσιλιζουμάμπη σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Εν τούτοις, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών και των εμβρυϊκών θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (>100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση των 50 mg/kg/ημέρα σε σχέση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χαμηλές δόσεις. Παρότι η κυτταροκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση αυτού του αποτελέσματος με τοσιλιζουμάμπη.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς μύες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική

L-θρεονίνη

L-μεθειονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

*Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:* 3 χρόνια

*Αραιωμένο προϊόν:* Μετά την αραίωση, το έτοιμο διάλυμα για έγχυση διατηρείται φυσικά και χημικά σταθερό σε ενέσιμο διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου. Μπορεί να διατηρηθεί για 48 ώρες στους 30ºC και για έως 1 μήνα σε ψυγείο στους 2°C -8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C, εκτός εάν η αραίωση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε τα φιαλίδια σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το(α) φιαλίδιο(α) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται(ονται) από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Avtozma διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου Ι γυάλινο) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 mL, 10 mL ή 20 mL. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Οδηγίες αραίωσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων ή την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ελαφρώς ιριδίζοντα και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Avtozma. Για τους σάκους έγχυσης που είναι κατασκευασμένοι από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκοι έγχυσης που δεν περιέχουν φθαλικό διεστέρα της 2-αιθυλοεξανόλης (ελεύθεροι DEHP).

Ασθενείς με ΡΑ, ασθενείς με CRS (≥ 30 kg) και ασθενείς με COVID-19

Αναρροφήστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) χλωριούχου νατρίου από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (0,4 mL/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με σΝΙΑ, πΝΙΑ και ασθενείς με CRS ≥ 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με σΝΙΑ και CRS < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πΝΙΑ < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το Avtozma είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1896/001

EU/1/24/1896/002

EU/1/24/1896/003

EU/1/24/1896/004

EU/1/24/1896/005

EU/1/24/1896/006

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουάριος 2025

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη σε 0,9 ml.

Το τοσιλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1), το οποίο δεσμεύει το διαλυτό και διαμεμβρανικό υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

*Πολυσορβικό*

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 162 mg περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα με pH 5,7 – 6,3 και ωσμογραμμομοριακότητα 280 – 340 mmol/kg.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το Avtozma, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για

* τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ΜΤΧ
* τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Το Avtozma έχει δειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (σΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοστεροειδή συστηµατικής χρήσης. Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Nεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Avtozma σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγουμένη θεραπεία με MTX.

Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX).

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ) σε ενήλικες ασθενείς.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το σκεύασμα SC χορήγησης τοσιλιζουμάμπη χορηγείται με προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό ασφαλείας βελόνας μίας χρήσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, σΝΙΑ, πΝΙΑ και / ή της ΓΚΑ.

Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση του Avtozma μόνο εάν ο γιατρός του κρίνει ότι είναι σκόπιμο και ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας συμφωνεί να υποβληθεί σε ιατρική παρακολούθηση, αν είναι απαραίτητο, και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη IV σε SC χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη SC δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης δόσης IV υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Avtozma θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα για υποδόρια κατ' οίκον χρήση θα πρέπει να εκτιμάται και οι ασθενείς ή ο γονέας/κηδεμόνας θα πρέπει να πάρουν οδηγίες προκειμένου να ενημερώσουν έναν επαγγελματία υγείας πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης εάν εμφανίσουν συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση εάν εμφανίσουν συμπτώματα σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

ΡΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή των ασθενών από σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Avtozma σε σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από ενδοφλέβιο σε υποδόριο σκεύασμα θα πρέπει να χορηγήσουν την πρώτη υποδόριο δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Το Avtozma μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών.H μονοθεραπεία με Avtozma δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

ΡΑ και ΓΚΑ

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας εργαστηριακών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 4.4).

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή τιμή | Ενέργεια |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) | Τροποποιήστε τη δόση των συγχορηγούμενων DMARD (για τη ΡΑ) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (για τη ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης του Avtozma σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε το Avtozma έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί.  Επανέναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| > 3 έως 5 x ULN | Διακόψτε τη δόση του Avtozma μέχρι < 3 x ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN.  Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά το Avtozma. |
| > 5 x ULN | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 2 x 109/L

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 109/ L) | Ενέργεια |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατηρήστε τη δόση. |
| ANC 0,5 έως 1 | Διακόψτε τη δόση του Avtozma.  Όταν ο ANC αυξηθεί σε > 1 x 109/ L, συνεχίστε το Avtozma σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| ANC < 0,5 | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 103/ μL) | Ενέργεια |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Διακόψτε τη δόση του Avtozma.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε > 100 x 103/ μL, συνεχίστε το Avtozma σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| < 50 | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

ΡΑ και ΓΚΑ

*Παραλειπόμενη δόση*

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του Avtozma σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει τη δόση, την οποία παρέλειψε κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση Avtozma, η οποία χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει αμέσως τη δόση, την οποία παρέλειψε, και να λάβει την επόμενη δόση κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

*Νεφρική δυσλειτουργία:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ηπατική δυσλειτουργία:*

Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Avtozma σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μια αλλαγή στη δόση πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου.

Το Avtozma μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη MTX.

*Ασθενείς με σΝΙΑ*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω του 1 έτους είναι μέσω υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή υποδόρια ένεση των 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg όταν λαμβάνουν το Avtozma υποδορίως.

*Ασθενείς με πΝΙΑ:*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg.

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών (σΝΙΑ και πΝΙΑ)

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης ΜΤΧ και/ή άλλων φαρμάκων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπη να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη σΝΙΑ ή πNIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή Τιμή | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN) | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή Avtozma έως ότου η ALT ή η AST ομαλοποιηθούν. |
| > 3 έως 5 x ULN | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN |
| > 5x ULN | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 109/ L ) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατήρηση δόσης |
| ANC 0.5 έως 1 | Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 109/ L επανέναρξη Avtozma |
| ANC < 0.5 | Διακοπή Avtozma  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 103/µL) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 103/ μl, επανέναρξη του Avtozma |
| < 50 | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων του τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σΝΙΑ ή πΝΙΑ.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Avtozma σε παιδιά με παθήσεις εκτός της σΝΙΑ ή πΝΙΑ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα με το IV σκεύασμα υποδηλώνουν ότι παρατηρείται κλινική βελτίωση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπηAvtozma. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετασθεί προσεκτικά σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με σΝΙΑ παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του Avtozma εντός 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει την παραλειπόμενη δόση στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει την υποδόρια ένεση Avtozma που χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσα σε 7 ημέρες από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει αμέσως την παραλειπόμενη δόση και την επόμενη δόση να τη λάβει στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν ένας ασθενής με πΝΙΑ παραλείψει μία υποδόρια ένεση του Avtozma σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει τη δόση, την οποία παρέλειψε, αμέσως μόλις το θυμηθεί και να λάβει την επόμενη δόση κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση του Avtozma σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του Avtozma, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Τρόπος χορήγησης

Το Avtozma προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση του Avtozma, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι είναι σκόπιμο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 mL) της προγεμισμένης σύριγγας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία, μηρός και άνω βραχίονας) θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται ποτέ πάνω σε ελιές, ουλές ή περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.

Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Avtozma σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

To υποδόριο σκεύασμα Avtozma δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα Avtozma δεν προορίζεται να χορηγηθεί σε παιδιά με σΝΙΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

*Ιχνηλασιμότητα*

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

*Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με Avtozma δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του Avtozma σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως το Avtozma δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του τοσιλιζουμάμπη στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και γονείς / κηδεμόνες ασθενών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ, οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία παραπέμπουν σε λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ταχεία αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία.

*Φυματίωση*

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσα φυματίωση (ΤΒ) πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Οι ασθενείς με λανθάνουσα ΤΒ θα πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γαμμα για τη ΤΒ, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ πρέπει να καθοδηγούνται να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Avtozma.

*Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες του τοσιλιζουμάμπη, αποκλείστηκε η συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για την ηπατίτιδα.

*Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας*

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Το Avtozma θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία και/ή οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρότερες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με το Avtozma, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του Avtozma θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά το Avtozma.

*Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

*Ηπατοτοξικότητα*

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη του τοσιλιζουμάμπη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής με Avtozma σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST > 1,5x ULN πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ΡΑ, ΓΚΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτες 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του Avtozma, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3–5 x ULN, η αγωγή με Avtozma θα πρέπει να διακοπεί.

*Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με ΜΤΧ (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας στους ασθενείς που έχουν ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από 2 x 109/L. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας με Avtozma σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 100 x 103/μL). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ΑNC < 0,5 x 109/L ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 103/μL.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στις μειώσεις των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον ΑNC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με σΝΙΑκαι πΝΙΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη δεύτερη χορήγηση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2).

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (ΗDL) και των τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Σε όλους τους ασθενείς, η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Avtozma. Η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

*Νευρολογικές διαταραχές*

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη νέων κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το Avtozma είναι άγνωστη επί του παρόντος.

*Κακοήθεια*

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΡΑ. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

*Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Avtozma, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και ΜΤΧ ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με ΜΤΧ μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στους παιδιατρικούς ή ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Avtozma. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με Avtozma θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

*Καρδιαγγειακός κίνδυνος*

Οι ασθενείς με ΡΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

*Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF*

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Avtozma μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ΡΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του Avtozma σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

*ΓΚΑ*

Η μονοθεραπεία με Avtozma δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητα σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει καθιερωθεί. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με την ιατρική εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής πρακτικής.

*σΝΙΑ*

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Σε κλινικές δοκιμές, το τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

*Πολυσορβικό*

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα 162 mg περιέχει 2,0 mg πολυσορβικού 80.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι ασθενείς με αλλεργία στα πολυσορβικά δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg Avtozma με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση της ΜΤΧ, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ. Σε ασθενείς με ΓΚΑ, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι το Avtozma.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το τοσιλιζουμάμπη ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα της σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπη, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, φαινπροκούμονα, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) θα πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής (t1/2), η επίδραση του τοσιλιζουμάμπη στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Avtozma σε εγκύους. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Avtozma δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του Avtozma στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί αποφευχθεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Avtozma λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Avtozma για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με το Avtozma στη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το τοσιλιζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8, ζάλη).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε μελέτες της ΡΑ ενηλίκων (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από μελέτες ΓΚΑ (n=149), πΝΙΑ (n=240) και σΝΙΑ (n=112). Το προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα ALT.

Οι πιο σοβαρές ADRs ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

ADRs από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του τοσιλιζουμάμπη στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία αργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή (≥ 1/10), συχνή (≥ 1/100 έως < 1/10), μη συχνή (≥ 1/1,000 έως < 1/100), σπάνια (≥1/10.000 έως <1/1.000) ή πολύ σπάνια (<1/10.000). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

*Πίνακας 1. Λίστα των ADR που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη.*

| **Κατηγορία Οργάνου- Συστήματος κατά MedDRA** | **Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού | Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας | Εκκολπωματίτιδα |  |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος |  | Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία |  |  |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  | Αναφυλαξία (θανατηφόρα)1, 2, 3 |
| Ενδοκρινικές διαταραχές |  |  | Υποθυρεοειδισμός |  |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Υπερχοληστερο- λαιμία\* |  | Υπερτριγλυκεριδαιμία |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Κεφαλαλγία, Ζάλη |  |  |
| Διαταραχές του οφθαλμού |  | Επιπεφυκίτιδα |  |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση |  |  |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου |  | Βήχας, Δύσπνοια |  |  |
| Γαστρεντερικές διαταραχές |  | Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα | Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος |  |
| Ηπατοχολικές διαταραχές |  |  |  | Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος, Πολύ σπάνια: Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση |  | Σύνδρομο Stevens-Johnson3 |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος |  |  | Νεφρολιθίαση |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης |  | Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας |  |  |
| Διερευνήσεις |  | Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη\* |  |  |

\* Περιλαμβάνει αυξήσεις, οι οποίες συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης ( βλέπε το παρακάτω κείμενο)

1 Βλ. Παράγραφο 4.3

2 Βλ. Παράγραφο 4.4

3 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

Υποδόρια χρήση

**ΡΑ**

Η ασφάλεια του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη στη ΡΑ περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη SC-I ήταν μία μελέτη μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg τοσιλιζουμάμπη χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ΡΑ. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για το υποδορίως χορηγούμενο τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1). Υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκαν στα σκέλη της υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου στα σκέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

*Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου διάρκειας 6 μηνών, στη μελέτη SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις τοσιλιζουμάμπη και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, του κνησμού, του πόνου και του αιματώματος) ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Υποχώρησαν στην πλειοψηφία τους χωρίς θεραπεία και καμία δεν καθιστούσε απαραίτητη τη διακοπή του φαρμάκου.

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L σημειώθηκε στο 2,9% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν την υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στις μειώσεις στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 x 109/L και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ≤50 × 103/μL.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, 19% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη > 6,2 mmol/L (240 mg/dl), με το 9% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

**σNIA (SC)**

Το προφίλ ασφαλείας του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σNIA. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων σε ασθενείς με σNIA ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο σχετικά Ανεπιθύμητες Ενέργειες παραπάνω).

*Λοιμώξεις*

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με σNIA που έλαβαν θεραπεία με SC τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με σNIA που έλαβαν θεραπεία με IV τοσιλιζουμάμπη.

*Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*

Στην μελέτη SC χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2% (21/51) των ασθενών με σNIA εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με τοσιλιζουμάμπη SC. Οι πιο συχνές ISRs ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στη θέση ένεσης. Η πλειοψηφία των ISRs που αναφέρθηκαν ήταν συμβάντα Βαθμού 1 και όλες οι ISRs που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και κανένας ασθενής δεν έχρηζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

*Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Στην ανοικτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), η μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109 / L παρατηρήθηκε στο 23,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από 100 × 103 / μL παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη. Αύξηση σε ΑLT ή AST σε ≥ 3 x ULN εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη, αντίστοιχα.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), το 23,4% και το 35,4% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε ≥200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης, αντίστοιχα.

**πΝΙΑ (SC)**

Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πΝΙΑ. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στο τοσιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πΝΙΑ ήταν 184,4 ασθενο-έτη για IV χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση τοσιλιζουμάμπη. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πΝΙΑ ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη με εξαίρεση τις ISRs (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πΝΙΑ εμφάνισαν ISRs κατόπιν SC χορήγησης τοσιλιζουμάμπη με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

*Λοιμώξεις*

Στη μελέτη της SC χορήγησης του τοσιλιζουμάμπη, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πΝΙΑ που έλαβαν υποδόριο τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πΝΙΑ που έλαβαν IV τοσιλιζουμάμπη.

*Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πΝΙΑ εμφάνισε ISRs κατόπιν υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος ≥30 kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές ISRs ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι ISRs που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρά συμβάντα Βαθμού 1 και καμία από τις αντιδράσεις αυτές δεν απαιτούσε την απόσυρση των ασθενών από τη θεραπεία ή τη διακοπή της δόσης.

*Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκε σε ποσοστό 9,6% και 3,8% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 50 × 103/ μL.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 14,3% και 12,8% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση μετά την έναρξη της μελέτης στην τιμή της χοληστερόλης LDL ≥ 130 mg/dL και στην τιμή ολικής χοληστερόλης ≥ 200 mg/dL σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη θεραπεία της μελέτης, αντίστοιχα.

**ΓΚΑ (SC)**

Η ασφάλεια του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε μία μελέτη Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με ΓΚΑ. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στο τοσιλιζουμάμπη ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της μελέτης. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη (βλ. Πίνακα 1).

*Λοιμώξεις*

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου τοσιλιζουμάμπη (200,2/9,7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) έναντι των ομάδων που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 26 εβδομάδες (156,0/4,2 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 52 εβδομάδες (210,2/12,5 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών).

*Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου τοσιλιζουμάμπη, συνολικά 6% (6/100) των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητη αντίδραση που σημειώθηκε στη θέση της υποδόριας ένεσης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή αντίδραση στη θέση της ένεσης ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή που να έχρηζε διακοπής της θεραπείας.

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου τοσιλιζουμάμπη. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε <100 × 103 / μL χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από 100 × 103 / μL σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ≥3 x ULN σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδεςς και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST > 3 ULN σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

*Λιπαιδιμικές παράμετροι*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη.

Ενδοφλέβια χρήση

**ΡΑ**

Η ασφάλεια του τοσιλιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε 5 διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες φάσης ΙΙΙ και στις περιόδους επέκτασης τους.

Ο συνολικός πληθυσμός ελέγχου περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς από τις διπλά τυφλές φάσεις κάθε βασικής μελέτης από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα ή μέχρι τα δύο χρόνια. Η περίοδος ελέγχου σε 4 από τις μελέτες ήταν 6 μήνες και σε 1 μελέτη ήταν έως 2 έτη. Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες 774 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 4 mg / kg σε συνδυασμό με MTX, 1870 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 8 mg / kg σε συνδυασμό με MTX / άλλα DMARDs και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία τοσιλιζουμάμπη 8 mg / kg.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπη, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των μελετών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 2.806 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη και 1.222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 3 έτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοσιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης συγκριτικά με τα 3,9 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της ΜΤΧ.

Στο σύνολο του πληθυσμού έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Στις αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο έκβαση, συμπεριλαμβάνονται πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίτιδα, σηψαιμία και βακτηριακή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί επίσης περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

*Διάμεση πνευμονοπάθεια*

Η διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά από την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

*Γαστρεντερική διάτρηση*

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοσιλιζουμάμπη αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κάτω γαστρεντερικού σωλήνα, τα συρίγγια και το απόστημα.

*Αντιδράσεις Σχετιζόμενες με την Έγχυση*

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάντα, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 6 από τους 3778 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το τοσιλιζουμάμπη αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 13 από τους 3778 ασθενείς (0,3 %) στους οποίους χορηγήθηκε τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Θανατηφόρος αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από 1 x 109/ L σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν ANC < 1 x 109/L παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από 0,5 x 109/L αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Αιμοπετάλια*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του 100 x 103/μL σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Έχουν σημειωθεί πολύ σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT / AST >3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/ AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συνελέγη ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη ≥ 6,2 mmol/ L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως ≥ 4,1 mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και με τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Κακοήθειες*

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης της κακοήθειας μετά από την έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη. Οι αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

*Δερματικές αντιδράσεις*

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά του τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](mailto:NLinfo@celltrionhc.com).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικά ακούσιας υπερδοσολογίας, στο οποίο ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg, χορηγηθείσα ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Το Avtozma είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Το τοσιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφότερους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι το τοσιλιζουμάμπη αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη από τα sIL-6R και mIL-6R σηματοδότηση. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων Τ και Β, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει εμπλακεί στην παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες με το τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη σχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε το τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη κλινική μελέτη WA28119 της ΓΚΑ, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ταχείες μειώσεις της CRP και του ESR μαζί με μικρές αυξήσεις στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Σε υγιή άτομα που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

Οι ασθενείς επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποδόρια χρήση

**ΡΑ**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του υποδόρια χορηγηθέντος τοσιλιζουμάμπη στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες. Για τη μελέτη Ι (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 4 ευαίσθητες και 4 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARD ως βασική θεραπεία. Για τη μελέτη ΙΙ (SC-ΙI), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Η αλλαγή από την ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στην υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε εβδομάδα θα μεταβάλλει την έκθεση στον ασθενή. Η έκταση ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (αυξάνεται στους ασθενείς μικρού σωματικού βάρους και μειώνεται στους ασθενείς μεγάλου σωματικού βάρους) αλλά η κλινική έκβαση συνάδει με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσοτέρων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της μελέτης SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

*Πίνακας 2. Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη SC-I (% ασθενών) στην Εβδομάδα 24*

|  | SC-Ia | |
| --- | --- | --- |
|  | 162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD  N=558 | 8 mg/kg ΕΦ TCZ  + DMARD  N=537 |
| ACR20 Εβδομάδα 24 | 69,4% | 73,4% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 Εβδομάδα 24 | 47,0% | 48,6% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -1,8 (-7,5, 4,0) | |
| ACR70 Εβδομάδα 24 | 24,0% | 27,9% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη μελέτη SC-I είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) κατά την αρχική εκτίμηση 6,6 και 6,7 στα σκέλη της υποδόριας και της ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 3,5 στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση (μέση βελτίωση) σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, και συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών είχε επιτύχει κλινική ύφεση κατά DAS28 (DAS28 < 2,6) στα σκέλη υποδόριας (38,4%) και ενδοφλέβιας (36,9%) χορήγησης.

*Ακτινογραφική aνταπόκριση*

Η ακτινογραφική ανταπόκριση του υποδόρια χορηγηθέντος τοσιλιζουμάμπη εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ (SC-II). Η μελέτη SC-ΙI αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσοτέρων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-IΙ, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη μελέτη SC-II, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη τροποποιημένη κατά van der Heijde μέση συνολική βαθμολογία Sharp (mTSS). Στην εβδομάδα 24, εμφανίστηκε αναστολή της δομικής βλάβης με σημαντικά λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, p=0,0149 (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο τοσιλιζουμάμπη.

Στη μελέτη SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9%, ACR50 39,8% και ACR70 19,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα έναντι ACR20 31,5%, ACR50 12,3% και ACR70 5,0% για το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία DAS28 κατά την αρχική εκτίμηση 6,7 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,6 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση κατά 3,1 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και κατά 1,7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ βαθμολογία < 2,6 στην κλίμακα DAS28, παρατηρήθηκε 32,0% για το σκέλος υποδόριας χορήγησης και 4,0% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

*Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής-*

Στη μελέτη SC-I, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,6 σε αμφότερα τα σκέλη υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της μελέτης ≥0,3 μονάδες) ήταν επίσης συγκρίσιμο για τα σκέλη της υποδόριας (65,2%) έναντι της ενδοφλέβιας (67,4%) χορήγησης, με σταθμισμένη διαφορά στα ποσοστά - 2,3% (95% ΔΕ - 8,1, 3,4). Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο SF-36, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24 στη βαθμολογία της διανοητικής συνιστώσας ήταν 6,22 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,54 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, ενώ για τη σωματική συνιστώσα η βαθμολογία ήταν επίσης παρόμοια με 9,49 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 9,65 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Στη μελέτη SC-II, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,4) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,3). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την αρχική εκτίμηση ≥0,3 μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα (58%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (46,8%). Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο SF-36 (μέση μεταβολή στις βαθμολογίες της διανοητικής και σωματικής συνιστώσας) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

**σΝΙΑ (SC)**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάσων για τη φαρμακοκινητική- φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του τοσιλιζουμάμπη που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη έλαβαν δοσολογία σύμφωνα με το σωματικό βάρος (BW), ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg (n = 26) έλαβαν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα (QW) και ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg (n = 25) έλαβαν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 10 ημέρες (Q10D, n = 8) ή κάθε 2 εβδομάδες (Q2W, n = 17) για 52 εβδομάδες. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, το 26 (51%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στο τοσιλιζουμάμπη και 25 (49%) λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη IV και άλλαξαν σε τοσιλιζουμάμπη SC κατά την έναρξη.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έδειξαν ότι το τοσιλιζουμάμπη SC βελτίωσε όλες τις παραμέτρους διερευνητικής αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS) -71, στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και διατήρησε όλες τις παραμέτρους διερευνητικής αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με IV στη θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

**πΝΙΑ (SC)**

Μια πολυκεντρική μελέτη ανοικτής επισήμανσης, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια, διάρκειας 52 εβδομάδων που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με πΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών για τον καθορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του τοσιλιζουμάμπη, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το σχήμα IV.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόση ανάλογη του σωματικού τους βάρους (BW). Οι ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg (n = 25) έλαβαν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και οι ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg (n = 27) έλαβαν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) για 52 εβδομάδες. Από τους εν λόγω 52 ασθενείς, 37 (71%) έλαβαν τοσιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και 15 (29%) λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη IV και άλλαξαν σε υποδόρια χορήγηση τοσιλιζουμάμπη κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg αντίστοιχα παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρόμοιων με εκείνα που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων του τοσιλιζουμάμπη IV για ασθενείς με πΝΙΑ.

Σύμφωνα με τα διερευνητικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, το υποδόριο τοσιλιζουμάμπη βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με IV στη θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

**ΓΚΑ (SC)**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας φάσης ΙΙΙ, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η μελέτη αποτελούνταν από τυφλοποιημένη περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων (Μέρος 1), η οποία ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 104 εβδομάδων (Μέρος 2). Ο σκοπός του Μέρους 2 ήταν να περιγραφεί η μακροχρόνια ασφάλεια και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του τοσιλιζουμάμπη στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις τοσιλιζουμάμπη (162 mg κάθε εβδομάδα και 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) με δύο διαφορετικές ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιημένες σε αναλογία 2:1:1:1.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υποβάθρου με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη). Αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και μία από τις ομάδες που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησαν ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 26 εβδομάδων, ενώ η δεύτερη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησε ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 52 εβδομάδων, το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συνάδει περισσότερο με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διαλογή και πριν την έναρξη του τοσιλιζουμάμπη (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλ. Πίνακα 3).

*Πίνακας 3. Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Μελέτη WA28119*

|  | **Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=50** | **Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=51** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=100** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Διάρκεια (ημέρες)** | | | | |
| Μέσος (SD) | 35,7 (11.5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Διάμεσος | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Min - Max | 6 - 63 | 12 – 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Ικανοποιήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο εκτιμήθηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση χωρίς λήψη στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Ικανοποιήθηκε, επίσης, το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο βασίστηκε επίσης στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, όπου συγκρίθηκε το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ανώτερη επίδραση της θεραπείας υπέρ του τοσιλιζουμάμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία*

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της ΓΚΑ έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και για την ομάδα του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (όταν συγκρίνεται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01). Η εβδομαδιαία υποδόρια δόση του τοσιλιζουμάμπη έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη με υποτροπιάζουσα ΓΚΑ, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

*Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών*

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της ΓΚΑ κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποικίλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 3.129,75 mg και 3.847 mg, αντίστοιχα. Αμφότερες ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες και 52 εβδομάδες, 4.023,5 mg και 5.389,5 mg αντίστοιχα.

*Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη WA28119*

|  | **Εικονικό φάρμακο**  **+ 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=50** | **Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=51** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=100** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κύριο καταληκτικό σημείο** | | | | |
| \*\*\*\*Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) | | | | |
| Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά  (99,5% ΔΕ) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00, 66,00) | 39,06%\*  (12,46, 65,66) |
| **Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο** | | | | |
| Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52) | | | | |
| Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά  (99,5% ΔΕ) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89, 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41, 60,41) |
| **Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία** | | | | |
| Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ¹ (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου+26)  HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52)  HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0,23\*  (0,11, 0,46)  0,39\*\*  (0,18, 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09, 0,61)  0,36  (0,13, 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09, 0,70)  0,44  (0,14, 1,32) | 0,28\*\*  (0,12, 0,66)  0,48  (0,20, 1,16)  0,42  (0,14, 1,28)  0,67  (0,21, 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05, 0,76)  0,35  (0,09, 1,42) |
| *Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)*  *διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +262)*  *διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες tociizumab έναντι εικονικού φαρμάκου +522)* | 3.296,00  N/A | N/A  3.817,50 | 1.862,00\*  1.862,00\* | 1.862,00\*  1.862,00\* |
| **Διερευνητικό καταληκτικό σημείο** | | | | |
| Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52§  Μέσος όρος (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (όριο σημαντικότητας για κύριους και κύριους δευτερεύοντες ελέγχους ανωτερότητας)

\*\*\* Περιγραφική τιμή p <0,005

\*\*\*\* Υποτροπή: επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ΓΚΑ και / ή ESR ≥ 30 mm / h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης

Ύφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

Παρατεταμένη ύφεση: ύφεση από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς πρέπει να τηρούν την προκαθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου σταδιακή μείωση της δόση πρεδνιζόνης

1 ανάλυση του χρόνου (σε ημέρες) ανάμεσα στη κλινική ύφεση και την πρώτη υποτροπή της νόσου

2 οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

§ δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

*Αποτελέσματα ποιότητας ζωής*

Στη μελέτη WA28119, τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο SF-36 διακρίνονταν στη συνοπτική βαθμολογία της σωματικής συνιστώσας και στη συνοπτική βαθμολογία της νοητικής συνιστώσας (PCS και MCS, αντίστοιχα). Η μέση μεταβολή στη PCS από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 52 ήταν υψηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (5,59, 99% ΔΕ: 8,6, 10,32) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,0024). Για τη MCS, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 σε αμφότερες τις ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [2,84] (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [p=0,0252 για κάθε εβδομάδα, p=0,1468 για κάθε δεύτερη εβδομάδα]) και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [6,67].

Η γενική εκτίμηση του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) 0-100 mm. Η μέση μεταβολή στη γενική VAS του ασθενούς από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν χαμηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [-19,0, -25,3, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες -3,4, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -7,2], αν και μόνο η ομάδα του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης p=0,0059, και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης, p=0,0081].

Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου FACIT-Fatigue για τη μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν για όλες τις ομάδες. Οι μέσες [SD] μεταβολές στη βαθμολογία είχαν ως εξής: τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 1,81 [8,836], εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,26 [10,702], και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -1,63 [6,753].

Η μεταβολή στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EQ5D από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν για το τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για το τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,05 [0,215], για το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,07 [0,293], και για το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -0,02 [0,159].

Οι μεγαλύτερες βαθμολογίες σηματοδοτούν βελτίωση σε αμφότερα τα ερωτηματολόγια FACIT- Fatigue και EQ5D.

Ενδοφλέβια χρήση

**ΡΑ**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών, με ενεργό ΡΑ, η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Μελέτη Ι, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες ΙΙ, ΙΙΙ και V, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη ΙV, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARD έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των πέντε μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στην εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη Ι αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία με MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειοψηφία (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX.- Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (τιτλοποίηση της δόσης από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη ΙΙ, μία διετή μελέτη με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη ΜTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες ως τυφλοποιημένη θεραπεία για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα). Μετά από την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + ΜTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg κατά το έτος 2. Το κύριο καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα συγκύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη ΙΙΙ αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς,οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Μελέτη ΙV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARD. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη Ι, καταδείχθηκε η ανωτερότητα του τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη της εμφάνισης της ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το μέγεθος της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 έτη παρατηρήθηκαν στις ανοιχτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης I-V.

Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg, σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν σε όλες τις ατομικές συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, βαθμολογία στον δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX ή άλλα DMARD σε άλλες μελέτες.

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3-2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινική ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη ΙΙ, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p<0,03). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p<0,0001).

*Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARD (% ασθενών)*

|  | **Μελέτη I**  **AMBITION** | | **Μελέτη II**  **LITHE** | | **Μελέτη III**  **OPTION** | | **Μελέτη IV**  **TOWARD** | | **Μελέτη V**  **RADIATE** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Εβδο μάδα | **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 - Τοσιλιζουμάμπη*

*MTX - Μεθοτρεξάτη*

*PBO - Εικονικό φάρμακο*

*DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο*

*\*\* - p< 0,01, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD*

*\*\*\* - p< 0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD*

*Σημαντική κλινική ανταπόκριση*

Μετά από 2 έτη θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν ΜΤΧ, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

*Ακτινογραφική aνταπόκριση*

Στη Μελέτη ΙΙ, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία κατά Sharp και στις επιμέρους παραμέτρους αυτής, δηλ. τη βαθμολογία των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων καταδείχθηκε με σημαντικά μειωμένη ακτινογραφική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

Στην ανοικτής επισήμανσης επέκταση της Μελέτης ΙΙ, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο έτος της θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 104 στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX (p<0,0001) συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συν MTX.

*Πίνακας 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Μελέτη ΙΙ*

|  | **PBO + MTX**  **(+ TCZ από την εβδομάδα 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| --- | --- | --- |
| Συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Βαθμολογία διαβρώσεων | 0,71 | 0,17\* |
| Βαθμολογία στένωσης  μεσαρθρίου διαστήματος | 0,42 | 0.12\*\* |

*PBO - Εικονικό φάρμακο*

*MTX - Μεθοτρεξάτη*

*TCZ - Τοσιλιζουμάμπη*

*JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος*

*\* - p*≤ *0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX*

*\*\* - p< 0,005, TCZ έναντι PBO + MTX*

Μετά από 1 έτος θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν ΜΤΧ, το 85% των ασθενών (n=348) δεν εμφάνισε εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από τη μηδενική μεταβολή ή μικρότερη στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο συν MTX (n=290) (p ≤ 0.001). Αυτό παράμεινε σταθερό μετά από 2 έτη θεραπείας (83%, n=353). Το ενενήντα τρία επί τοις εκατό (93%, n=271) των ασθενών δεν εμφάνισε εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τοσιλιζουμάμπη ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (HAQ-DI), ερωτηματολόγιο Short Form-36 και ερωτηματολόγιο λειτουργικής εκτίμησης της θεραπείας χρόνιας νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου HAQ-DI σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης ΙΙ, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για έως και 2 έτη. Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν MTX. Η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε στην Εβδομάδα 104 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τα DMARD (p< 0,0001) στην εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν έως την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών έως την εβδομάδα 24.

Τοσιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπη σε συνθήκες μονοθεραπείας

H μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη ΜΤΧ ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με ΜΤΧ θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη ΜΤΧ). Οι ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση τοσιλιζουμάμπη (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη έλαβαν μία SC ένεση αδαλιμουμάμπη (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν IV έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ του τοσιλιζουμάμπη έναντι του αδαλιμουμάμπη ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της μεταβολής στην κλίμακα DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 7).

*Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη VI (WA19924)*

|  | **ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ)**  **N = 162** | **TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ)**  **N = 163** | **Τιμή p(a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24** | | | |
| DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος) | -1,8 | -3,3 |  |
| Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0.0001 |
| **Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην Εβδομάδα 24(β)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0.0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0.0001 |
| Ανταπόκριση ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| Ανταπόκριση ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Ανταπόκριση ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία.*

*β Για τα ελλιπή δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων. Έλεγχος πολλαπλότητας βάσει της διαδικασίας Bonferroni-Holm*

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο τοσιλιζουμάμπη και το αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπη 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό μελέτη θεραπείες προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στα επίπεδα των ALT, AST και στα λιπίδια). Ωστόσο, το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2ου ή υψηλότερου βαθμού κατά CTC. Η μέση αύξηση στην LDL από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης του τοσιλιζουμάμπη οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις του τοσιλιζουμάμπη στον ορό, η ημιζωή του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται επίσης από τη συγκέντρωση και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο συγκέντρωσης ορού. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν υποδεικνύουν σχέση ανάμεσα στη φαινόμενη κάθαρση και την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.

ΡΑ

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ΡΑ, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπη χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•µg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (Cmin) = 15,9 ± 13,1 µg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και Cmax ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την Cmin (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από την πρώτη χορήγηση για τη Cmax και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και Cmin αντίστοιχα. Οι AUC, Cmin και Cmax του τοσιλιζουμάμπη αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥100 kg, η προβλεπόμενη μέση (± SD) AUC, Cmin και Cmax του τοσιλιζουμάμπη σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, 24,4 ± 17,5 μg/mL, και 226 ± 50,3 μg/mL, αντίστοιχα, τιμές, οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις μέσες τιμές έκθεσης για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή για όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για το τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση του τοσιλιζουμάμπη, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg τοσιλιζουμάμπη. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις του τοσιλιζουμάμπη, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07 L.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, το τοσιλιζουμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση εκτιμήθηκε ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης και ήταν 9,5 mL/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη-γραμμική κάθαρση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις του τοσιλιζουμάμπη. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος t1/2 του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική t1/2 μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και Cmin μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η Cmax αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και Cmin ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg συγκριτικά με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (±SD) AUC1εβδομάδας, Cmin και Cmax σταθερής κατάστασης του τοσιλιζουμάμπη ήταν 7970 ± 3432 µg•h/mL, 43,0 ± 19,8 µg/mL και 49,8 ± 21,0 µg/mL, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, Cmin, και Cmax ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC, Cmin, και Cmax.

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (±SD) AUC2εβδομάδες, Cmin και Cmax σταθερής κατάστασης του τοσιλιζουμάμπη ήταν 3430 ± 2660 µg•h/mL, 5,7 ± 6,8 µg/mL και 13,2 ± 8,8 µg/mL, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, Cmin, και Cmax ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και Cmin, και μετά από 10 εβδομάδες για τη Cmax.

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), η tmax που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοσιλιζουμάμπη στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός t 1/2 είναι έως και 13 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ΡΑ σε σταθερή κατάσταση.

σΝΙΑ

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με σΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 12 mg / kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg SC κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg SC κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με σΝΙΑ κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με σΝΙΑ πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη του τοσιλιζουμάμπη υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

*Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με σΝΙΑ*

| **ΦΚ Παράμετροι τοσιλιζουμάμπη** | **162 mg QW ≥ 30 kg** | **162 mg Q2W κάτω από 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 99.8 ± 46.2 | 134 ± 58.6 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 79.2 ± 35.6 | 65.9 ± 31.3 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 91.3 ± 40.4 | 101 ± 43.2 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 3.66 | 1.88 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 4.39 | 3.21 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ\* | 4.28 | 2.27 |

\* τ = 1 εβδομάδα ή 2 εβδομάδες για τα δύο σχήματα SC

Μετά την SC χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα 162 mg QW και Q2W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με σΝΙΑ, ο χρόνος ημίσειας ζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το σκεύασμα SC σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 95%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,87 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,14 L με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,01 L.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης και της μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 5,7 mL / h σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής t1/2 του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με σΝΙΑ είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση.

πΝΙΑ

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 10 mg / kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg SC κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg) ή 162 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πΝΙΑ*

|  | **Υποδόρια χορήγηση** | |
| --- | --- | --- |
| **ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπη** | **162 mg Q2W ≥ 30 kg** | **162 mg Q3W κάτω των 30 kg** |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 29.4 ± 13.5 | 75.5 ± 24.1 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 11.8 ± 7.08 | 18.4 ± 12.9 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 21.7 ± 10.4 | 45.5 ± 19.8 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 1.72 | 1.32 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 3.58 | 2.08 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ \* | 2.04 | 1.46 |

\* τ = 2 εβδομάδες ή 3 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το 90% της σταθερής κατάστασης φθάνει μέχρι την 12η εβδομάδα για τα 10 mg / kg (BW <30 kg) και την 16η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg / kg (BW ≥ 30 kg). Μετά την υποδόρια έγχυση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg SC Q2W και Q3W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χρήση σε ασθενείς με πΝΙΑ, ο χρόνος ημιζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το σκεύασμα SC σε ασθενείς με πΝΙΑ ήταν 96%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,97 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,03 L, με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,0 L.

Απομάκρυνση

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πΝΙΑ έδειξε επίδραση σχετιζόμενη με το σωματικό μέγεθος στη γραμμική κάθαρση, έτσι ώστε να ληφθεί υπόψη η δοσολογία που βασίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 9).

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής t1/2 του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg SC Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς> = 30 kg (162 mg SC Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το τοσιλιζουμάμπη υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 6,25 ml / h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη γραμμική κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως με τη γραμμική κάθαρση.

ΓΚΑ

Υποδόρια χρήση

Οι ΦΚ ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΓΚΑ προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με ΓΚΑ, οι οποίοι έλαβαν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα ή 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε είχε την ίδια δομή με το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού που είχε αναπτυχθεί παλαιότερα βάσει δεδομένων από ασθενείς με ΡΑ (βλ. Πίνακα 10).

*Πίνακας 10. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ*

|  | **Υποδόριο** | |
| --- | --- | --- |
| **Τοσιλιζουμάμπη ΦΚ παράμετροι** | **162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα** | **162 mg κάθε εβδομάδα** |
| Cμέγιστη (µg/mL) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Cελάχιστη (µg/mL) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cμέση (µg/mL) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Συσσώρευση Cμέγιστη | 2,18 | 8,88 |
| Συσσώρευση Cελάχιστη | 5,61 | 9,59 |
| Συσσώρευση Cμέση ή AUCτ\* | 2,81 | 10,91 |

\* τ = 2 εβδομάδες ή 1 εβδομάδα για τα δύο υποδόρια σχήματα

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUCτ) επετεύχθη κατά την εβδομάδα 14 στην ομάδα της δόσης κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατά την εβδομάδα 17 στην ομάδα της δόσης κάθε εβδομάδα.

Βάσει του τρέχοντος χαρακτηρισμού της ΦΚ, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% του τοσιλιζουμάμπη σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ΡΑ. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι ΦΚ διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις ΦΔ παραμέτρους και επομένως η κλινική σημασία τους είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Για το δοσολογικό σχήμα 162 mg κάθε εβδομάδα, η Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς βάρους μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg (n = 7).

Αποβολή

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ΓΚΑ, η t½ απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της Tmax ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση του τοσιλιζουμάμπη και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,09 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,37 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση να είναι 7,46 L.

Απορρόφηση

Η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 6,7 mL/h σε ασθενείς με ΓΚΑ.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, σε σταθερή κατάσταση, η αποτελεσματική t½ του τοσιλιζουμάμπη κυμαινόταν μεταξύ 18,3 και 18,9 ημερών για το εβδομαδιαίο σχήμα των 162 mg, και μεταξύ 4,2 και 7,9 ημερών για το σχήμα των 162 mg ανά δύο εβδομάδες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, όταν η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική t ½ των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού στις μελέτες της ΡΑ και της ΓΚΑ είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στη μελέτη της ΓΚΑ είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική εκτίμηση (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

*Hλικία, φύλο και εθνικότητα:* Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

Αποτελέσματα ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για τους ασθενείς με σΝΙΑ και πΝΙΑ επιβεβαίωσαν ότι το μέγεθος σώματος είναι η μόνη μεταβλητή που έχει αξιοσημείωτη επίδραση στη ΦΚ του τοσιλιζουμάμπη συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακες 8 και 9).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης καθώς τα IgG1 μονωκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν αποτελούν ένδειξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνης διάρκειας μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με έλλειψη IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με το τοσιλιζουμάμπη.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς επίμυες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη στους πιθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική

L-θρεονίνη

L-μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

42 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείστε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστικό πολυισοπρενίου και πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου από στείρο ελαστομερές με επικάλυψη fluorotec (με σιλικόνη).

Η προγεμισμένη σύριγγα με Avtozma για χρήση από τον ασθενή διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν:

* 1 προγεμισμένη σύριγγα
* 2 προγεμισμένες σύριγγες
* 4 προγεμισμένες σύριγγες
* 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες (πολυσυσκευασίες)

**Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Avtozma παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, η οποία προσαρμόζεται σε συσκευή ασφαλείας βελόνας. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C έως 28°C) περιμένοντας 30 λεπτά πριν από την ένεση του Avtozma. Η σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίπτετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίπτετε την προγεμισμένη σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Avtozma σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1896/007

EU/1/24/1896/008

EU/1/24/1896/009

EU/1/24/1896/013

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουάριος 2025

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη σε 0,9 mL.

Το τοσιλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1), το οποίο δεσμεύει το διαλυτό και διαμεμβρανικό υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

*Πολυσορβικό*

Κάθε προγεμισμένη πένα 162 mg περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη πένα. Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα με pH 5,7 – 6,3 και ωσμογραμμομοριακότητα 280 – 340 mmol/kg.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

Το Avtozma, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για

* τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ΜΤΧ
* τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είτε ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς είτε εμφάνισαν μη ανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με ένα ή περισσότερα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) ή ανταγωνιστές του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF).

Σε αυτούς τους ασθενείς, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Το Avtozma έχει δειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (σΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοστεροειδή συστηµατικής χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Avtozma σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX) ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (π ΝΙΑ, ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγουμένη θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX) (βλ. παράγραφο 4.2).

Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη μεθοτρεξάτη (MTX) ή όταν η συνεχής θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη.

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το Avtozma ενδείκνυται για τη θεραπεία της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ) σε ενήλικες ασθενείς.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το σκεύασμα SC χορήγησης τοσιλιζουμάμπη χορηγείται με μία προγεμισμένη πένα μίας χρήσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, σ ΝΙΑ, πΝΙΑ και / ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών, καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος ενδομυϊκής ένεσης λόγω της λεπτότερης στοιβάδας υποδόριου ιστού.

Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση του Avtozma μόνο εάν ο γιατρός του κρίνει ότι είναι σκόπιμο και ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας συμφωνεί να υποβληθεί σε ιατρική παρακολούθηση, αν είναι απαραίτητο, και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από την ενδοφλέβια θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη σε SC χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη SC δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Avtozma θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς.

Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα για υποδόρια κατ' οίκον χρήση θα πρέπει να εκτιμάται και οι ασθενείς ή οι γονείς/κηδεμόνες τους θα πρέπει να πάρουν οδηγίες προκειμένου να ενημερώσουν έναν επαγγελματία υγείας εάν εμφανίσουν συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης, πριν τη χορήγηση της επόμενης δόσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητήσουν αμέσως ιατρική εκτίμηση εάν εμφανίσουν συμπτώματα σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

PA

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα.

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την αλλαγή των ασθενών από σκεύασμα ενδοφλέβιας χορήγησης Avtozma σε σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης Avtozma. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από ενδοφλέβιο σε υποδόριο σκεύασμα θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόριο δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

ΓΚΑΗ συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Το Avtozma μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών.H μονοθεραπεία με Avtozma δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. 4.4).

Βάσει της χρόνιας φύσης της ΓΚΑ, η θεραπεία πέραν των 52 εβδομάδων θα πρέπει να καθοδηγείται από την ενεργότητα της νόσου, τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού και την επιλογή του ασθενούς.

ΡΑ και ΓΚΑ

Προσαρμογές δόσης εξαιτίας εργαστηριακών ανωμαλιών (βλ. παράγραφο 4.4).

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή τιμή | Ενέργεια |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) | Τροποποιήστε τη δόση των συγχορηγούμενων DMARD (για τη ΡΑ) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (για τη ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης του Avtozma σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε το Avtozma έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί.  Επανέναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| > 3 έως 5 x ULN | Διακόψτε τη δόση του Avtozma μέχρι < 3 x ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN.  Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά το Avtozma. |
| > 5 x ULN | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από 2 x 109/L.

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 109/ L) | Ενέργεια |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατηρήστε τη δόση. |
| ANC 0,5 έως 1 | Διακόψτε τη δόση του Avtozma.  Όταν ο ANC αυξηθεί σε > 1 x 109/ L, συνεχίστε το Avtozma σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| ANC < 0,5 | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 103/ μL) | Ενέργεια |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Διακόψτε τη δόση του Avtozma.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε > 100 x 103/ μL, συνεχίστε το Avtozma σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο. |
| < 50 | Διακόψτε οριστικά το Avtozma. |

ΡΑ και ΓΚΑ

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του Avtozma σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει τη δόση, την οποία παρέλειψε κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση Avtozma, η οποία χορηγείται μία φορά κάθε δύο εβδομάδες, σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει οδηγίες ώστε να λάβει αμέσως τη δόση, την οποία παρέλειψε, και να λάβει την επόμενη δόση κατά την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Ηλικιωμένοι:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

*Νεφρική δυσλειτουργία:*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ηπατική δυσλειτουργία:*

Το Avtozma δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

*Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Avtozma σε παιδιά ηλικίας από τη γέννηση έως κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Μια αλλαγή στη δόση θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου.

Το Avtozma μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη MTX.

*Ασθενείς με σΝΙΑ*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 ετών είναι μέσω υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή υποδόριας ένεσης των 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών.

Οι ασθενείς πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg όταν λαμβάνουν το Avtozma υποδορίως.

*Ασθενείς με πΝΙΑ:*

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 ετών είναι υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο ή ίσο με 30 kg ή υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 30 kg.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας < 12 ετών.

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών (σΝΙΑ και πΝΙΑ)

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της συγχορηγούμενης ΜΤΧ και/ή άλλων φαρμάκων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπη να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη σΝΙΑ ή πNIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

* Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

| Εργαστηριακή Τιμή | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| > 1 έως 3 x Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN) | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή Avtozma έως ότου η ALT ή η AST ομαλοποιηθούν. |
| > 3 x ULN έως 5 x ULN | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN |
| > 5 x ULN | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 109/ L ) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| ANC > 1 | Διατήρηση δόσης |
| ANC 0.5 έως 1 | Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 109/ L επανέναρξη Avtozma |
| ANC < 0.5 | Διακοπή Avtozma  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

* Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

| Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 103/µL) | Αντιμετώπιση |
| --- | --- |
| 50 έως 100 | Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο  Διακοπή δόσης Avtozma  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 103/ μl, επανέναρξη του Avtozma |
| < 50 | Διακοπή Avtozma.  Η απόφαση να διακοπεί το Avtozma στη σΝΙΑ ή πΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά. |

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων του τοσιλιζουμάμπη εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σΝΙΑ ή πΝΙΑ.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης Avtozma σε παιδιά με παθήσεις εκτός της σΝΙΑ ή πΝΙΑ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα με το IV σκεύασμα υποδηλώνουν ότι παρατηρείται κλινική βελτίωση εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας με Avtozma. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετασθεί προσεκτικά σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός αυτού του χρονικού πλαισίου.

Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με σΝΙΑ παραλείψει παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση του Avtozma εντός 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει την παραλειπόμενη δόση στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα. Εάν ένας ασθενής παραλείψει την υποδόρια ένεση Avtozma που χορηγείται μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσα σε 7 ημέρες από την προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να συμβουλευθεί να λάβει αμέσως την παραλειπόμενη δόση και την επόμενη δόση να τη λάβει στην επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

Εάν ένας ασθενής με πΝΙΑ παραλείψει μία υποδόρια ένεση του Avtozma σε διάστημα 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση, αυτός/αυτή θα πρέπει να πάρει τη δόση, την οποία παρέλειψε, αμέσως μόλις το θυμηθεί και να λάβει την επόμενη δόση κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Εάν ένας ασθενής παραλείψει μία υποδόρια ένεση του Avtozma σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του Avtozma, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Τρόπος χορήγησης

Το Avtozma προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση του Avtozma, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι είναι σκόπιμο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 mL) της προγεμισμένης πένας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία, μηρός και άνω βραχίονας) θα πρέπει να εναλλάσσονται και οι ενέσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται ποτέ πάνω σε ελιές, ουλές ή περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει εκχυμώσεις, είναι ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.

Η προγεμισμένη πένα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Avtozma σε προγεμισμένη πένα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το υποδόριο σκεύασμα Avtozma δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

*Ιχνηλασιμότητα*

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

*Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8, Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η αγωγή με Avtozma δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του Avtozma σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτης και διάμεση πνευμονοπάθεια οι οποίες ενδέχεται να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις.

Συνιστάται η επαγρύπνηση για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες όπως το Avtozma δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις του τοσιλιζουμάμπη στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και γονείς / κηδεμόνες ασθενών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ, οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας κατά την εμφάνιση συμπτωμάτων, τα οποία παραπέμπουν σε λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η ταχεία αξιολόγηση και κατάλληλη θεραπεία.

*Φυματίωση*

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσα φυματίωση (ΤΒ) πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Οι ασθενείς με λανθάνουσα ΤΒ θα πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με Avtozma. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γαμμα για τη ΤΒ, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με σΝΙΑ ή πΝΙΑ πρέπει να καθοδηγούνται να ζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν τα ενδεικτικά για τη φυματίωση σημεία/συμπτώματα (π.χ. επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Avtozma.

*Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες του τοσιλιζουμάμπη, αποκλείστηκε η συμμετοχή των ασθενών, οι οποίοι βρέθηκαν θετικοί στην εξέταση για την ηπατίτιδα.

*Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας*

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Avtozma (βλ. παράγραφο 4.8). Το Avtozma θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εντερικού έλκους ή εκκολπωματίτιδας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η αιμορραγία και/ή οι ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις αυτές ενδέχεται να είναι σοβαρότερες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με το Avtozma, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του Avtozma θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά το Avtozma.

*Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία*

Η θεραπεία με Avtozma, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

*Ηπατοτοξικότητα*

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

Σοβαρή ηπατική βλάβη που προκαλείται από φάρμακα, συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, της ηπατίτιδας και του ίκτερου, έχει παρατηρηθεί με το τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη του τοσιλιζουμάμπη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής με Avtozma σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST > 1,5x ULN πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ΡΑ, ΓΚΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτες 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής του Avtozma, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3–5 x ULN, η αγωγή με Avtozma θα πρέπει να διακοπεί.

*Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με ΜΤΧ (βλ. παράγραφο 4.8). Ενδέχεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ουδετεροπενίας στους ασθενείς που έχουν ακολουθήσει προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNF.

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από 2 x 109/L. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 100 x 103/μL). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ΑNC < 0,5 x 109/L ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 103/μL.

Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, αν και δεν υπάρχει εμφανής συσχέτιση ανάμεσα στις μειώσεις των ουδετερόφιλων και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον ΑNC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με σΝΙΑκαι πΝΙΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη δεύτερη χορήγηση και μετέπειτα σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.2).

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (ΗDL) και των τριγλυκεριδίων (βλ. παράγραφο 4.8). Στην πλειοψηφία των ασθενών, δεν υπήρξε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ), η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Η αντιμετώπιση των ασθενών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας.

*Νευρολογικές διαταραχές*

Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν έναρξη νέων κεντρικών απομυελινωτικών διαταραχών. Η πιθανότητα εμφάνισης κεντρικής απομυελίνωσης με το τοσιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

*Κακοήθεια*

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ΡΑ. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας.

*Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το τοσιλιζουμάμπη, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και ΜΤΧ ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με ΜΤΧ μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και και του εμβολίου για τον τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με το τοσιλιζουμάμπη. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

*Καρδιαγγειακός κίνδυνος*

Οι ασθενείς με ΡΑ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Avtozma μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ΡΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του Avtozma σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

*ΓΚΑ*

Η μονοθεραπεία με Avtozma δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητα σε αυτό το πλαίσιο δεν έχει καθιερωθεί. Τα γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με την ιατρική εκτίμηση και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ιατρικής πρακτικής.

*σΝΙΑ*

Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αναπτυχθεί σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Σε κλινικές δοκιμές, το τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

*Πολυσορβικό*

Κάθε προγεμισμένη πένα 162 mg περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80.

Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι ασθενείς με αλλεργία στα πολυσορβικά δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg Avtozma με 10-25 mg MTX μία φορά την εβδομάδα δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη MTX.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση της ΜΤΧ, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ. Σε ασθενείς με ΓΚΑ, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη.

Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 καταστέλλεται από τις κυτοκίνες, όπως είναι η IL-6, οι οποίες διεγείρουν τη χρόνια φλεγμονή. Συνεπώς η έκφραση του CYP450 ενδέχεται να αντιστραφεί με την έναρξη ισχυρής θεραπείας αναστολής κυτοκινών, όπως είναι το Avtozma.

Μελέτες *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Το τοσιλιζουμάμπη ομαλοποιεί την έκφραση αυτών των ενζύμων.

Σε μια μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα της σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπη, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξατομικευμένα και μεταβολίζονται μέσω των ενζύμων CYP450 3A4, 1A2 ή 2C9 (π.χ. μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, (με την πιθανότητα συνδρόμου στέρησης για τα από στόματος γλυκοκορτικοειδή), ατορβαστατίνη, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, θεοφυλλίνη, βαρφαρίνη, φαινπροκούμονα, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) θα πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής (t1/2), η επίδραση του τοσιλιζουμάμπη στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Avtozma σε εγκύους. Μία μελέτη σε ζώα έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτόματης αποβολής/εμβρυϊκού θανάτου σε υψηλή δόση (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Avtozma δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση του Avtozma στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί αποφευχθεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Avtozma λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Avtozma για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με το Avtozma στη γονιμότητα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το τοσιλιζουμάμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (βλ. παράγραφο 4.8, ζάλη).

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε μελέτες της ΡΑ ενηλίκων (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από μελέτες ΓΚΑ (n=149), πΝΙΑ (n=240) και σΝΙΑ (n=112). Το προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (ADRs) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένα επίπεδα ALT.

Οι πιο σοβαρές ADRs ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

ADRs από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του τοσιλιζουμάμπη στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή (≥ 1/10), συχνή (≥ 1/100 έως < 1/10), μη συχνή (≥ 1/1,000 έως < 1/100), σπάνια (≥1/10.000 έως <1/1.000) ή πολύ σπάνια (<1/10.000). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

*Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων (ADR) που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη.*

| **Κατηγορία Οργάνου- Συστήματος κατά MedDRA** | **Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους** | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Πολύ συχνές** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Σπάνιες** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού | Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπητας ζωστήρας | Εκκολπωματίτιδα |  |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος |  | Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία |  |  |
| Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος |  |  |  | Αναφυλαξία (θανατηφόρα)1, 2, 3 |
| Ενδοκρινικές διαταραχές |  |  | Υποθυρεοειδισμός |  |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές | Υπερχοληστερο- λαιμία\* |  | Υπερτριγλυκεριδαιμία |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος |  | Κεφαλαλγία, Ζάλη |  |  |
| Διαταραχές του οφθαλμού |  | Επιπεφυκίτιδα |  |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση |  |  |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου |  | Βήχας, Δύσπνοια |  |  |
| Γαστρεντερικές διαταραχές |  | Κοιλιακό άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα | Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος |  |
| Ηπατοχολικές διαταραχές |  |  |  | Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος, Πολύ σπάνια: Ηπατική ανεπάρκεια |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού |  | Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση |  | Σύνδρομο Stevens-Johnson3 |
| Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος |  |  | Νεφρολιθίαση |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης |  | Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας |  |  |
| Διερευνήσεις |  | Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη\* |  |  |

\* Περιλαμβάνει αυξήσεις, οι οποίες συλλέγονται στο πλαίσιο της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης ( βλέπε το παρακάτω κείμενο).

1 Βλ. Παράγραφο 4.3

2 Βλ. Παράγραφο 4.4

3 Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αλλά δεν παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Η κατηγορία συχνότητας εκτιμήθηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό των ασθενών που εκτέθηκαν στο τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

Υποδόρια χρήση

**ΡΑ**

Η ασφάλεια του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη στη ΡΑ περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη. Η μελέτη SC-I ήταν μία μελέτη μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg τοσιλιζουμάμπη χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ΡΑ. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για το υποδορίως χορηγούμενο τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του ενδοφλέβιου τοσιλιζουμάμπη και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1). Υψηλότερη συχνότητα αντιδράσεων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκαν στα σκέλη της υποδόριας χορήγησης συγκριτικά με τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου στα σκέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης.

*Αντιδράσεις της θέσης ένεσης*

Κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης περιόδου διάρκειας 6 μηνών, στη μελέτη SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις τοσιλιζουμάμπη και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος, του κνησμού, του πόνου και του αιματώματος) ήταν ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα. Υποχώρησαν στην πλειοψηφία τους χωρίς θεραπεία και καμία δεν καθιστούσε απαραίτητη τη διακοπή του φαρμάκου.

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L σημειώθηκε στο 2,9% των ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν την υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Δεν υπήρξε σαφής σχέση ανάμεσα στις μειώσεις στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 x 109/L και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε ≤50 × 103/μL.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, 19% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη > 6,2 mmol/L (240 mg/dl), με το 9% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

**σNIA (SC)**

Το προφίλ ασφαλείας του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με σNIA. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο σχετικά Ανεπιθύμητες Ενέργειες παραπάνω).

*Λοιμώξεις*

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς σNIA που έλαβαν θεραπεία με SC τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με σNIA που έλαβαν θεραπεία με IV τοσιλιζουμάμπη.

*Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης*

Στην μελέτη SC χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2% (21/51) των ασθενών με σNIA εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με τοσιλιζουμάμπη SC. Οι πιο συχνές ISRs ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στη θέση ένεσης. Η πλειοψηφία των ISRs που αναφέρθηκαν ήταν συμβάντα Βαθμού 1 και όλες οι ISRs που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και κανένας ασθενής δεν έχρηζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

*Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Στην ανοικτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109 / L παρατηρήθηκε στο 23,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από 100 × 103 / μL παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη. Αύξηση σε ΑLT ή AST σε ≥ 3 x ULN εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη, αντίστοιχα.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Στην ανοιχτής επισήμανσης μελέτη υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), το 23,4% και το 35,4% των ασθενών εμφάνισαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε ≥200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας μελέτης, αντίστοιχα.

**πΝΙΑ (SC)**

Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πΝΙΑ. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στο τοσιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πΝΙΑ ήταν 184,4 ασθενο-έτη για IV χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση τοσιλιζουμάμπη. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πΝΙΑ ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη με εξαίρεση τις ISRs (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πΝΙΑ εμφάνισαν ISRs κατόπιν SC χορήγησης τοσιλιζουμάμπη με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ΡΑ.

*Λοιμώξεις*

Στη μελέτη της SC χορήγησης του τοσιλιζουμάμπη, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πΝΙΑ που έλαβαν υποδόριο τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πΝΙΑ που έλαβαν IV τοσιλιζουμάμπη.

*Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πΝΙΑ εμφάνισε ISRs κατόπιν υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος ≥30 kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές ISRs ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι ISRs που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρά συμβάντα Βαθμού 1 και καμία από τις αντιδράσεις αυτές δεν απαιτούσε την απόσυρση των ασθενών από τη θεραπεία ή τη διακοπή της δόσης.

*Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές*

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στο τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST ≥ 3 x ULN παρατηρήθηκε σε ποσοστό 9,6% και 3,8% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων ≤ 50 × 103/ μL.

*Λιπιδικές παράμετροι*

Στη μελέτη υποδόριας χορήγησης, ποσοστό 14,3% και 12,8% των ασθενών παρουσίασαν αύξηση μετά την έναρξη της μελέτης στην τιμή της χοληστερόλης LDL ≥ 130 mg/dL και στην τιμή ολικής χοληστερόλης ≥ 200 mg/dL σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη θεραπεία της μελέτης, αντίστοιχα.

**ΓΚΑ (SC)**

Η ασφάλεια του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε μία μελέτη Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με ΓΚΑ. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στο τοσιλιζουμάμπη ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της μελέτης. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη (βλ. Πίνακα 1).

*Λοιμώξεις*

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου τοσιλιζουμάμπη (200,2/9,7 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) έναντι των ομάδων που έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 26 εβδομάδες (156,0/4,2 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών) είτε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε σταδιακή μείωση για 52 εβδομάδες (210,2/12,5 συμβάντα ανά 100 έτη ασθενών).

*Αντιδράσεις στη θέση ένεσης*

Στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου τοσιλιζουμάμπη, συνολικά 6% (6/100) των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητη αντίδραση που σημειώθηκε στη θέση της υποδόριας ένεσης. Δεν αναφέρθηκε σοβαρή αντίδραση στη θέση της ένεσης ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ή που να έχρηζε διακοπής της θεραπείας.

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από 1 × 109/L σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου τοσιλιζουμάμπη. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε καμία από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

*Αιμοπετάλια*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε <100 × 103 / μL χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από 100 × 103 / μL σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη υπό σταδιακή μείωση.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ≥3 x ULN σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδεςς και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST > 3 ULN σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

*Λιπαιδιμικές παράμετροι*

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών του τοσιλιζουμάμπη, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα ≥ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη.

Ενδοφλέβια χρήση

**ΡΑ**

Η ασφάλεια του τοσιλιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε 4 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτες II, III, IV και V), 1 ελεγχόμενη με MTX μελέτη (μελέτη Ι) και στις περιόδους επέκτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Η διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μία μελέτη (μελέτη ΙΙ). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς έλαβαν 4 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης περιλαμβάνονται όλοι οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπη, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των μελετών. Από τους 4.009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3.577 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3.296 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 1 έτος, 2.806 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 έτη και 1.222 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 3 έτη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Λοιμώξεις*

Στις ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοσιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης συγκριτικά με τα 3,9 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στη μελέτη μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της ΜΤΧ.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Στις αναφερθείσες σοβαρές λοιμώξεις, ορισμένες εκ των οποίων είχαν θανατηφόρο κατάληξη, συμπεριλαμβάνονται η ενεργός φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπνευμονική ή εξωπνευμονική νόσο, οι διηθητικές πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της καντιντίασης, ασπεργίλλωσης, κοκκιδιοειδομυκητίασης και πνευμονίας από πνευμοκύστη jirovecii, η πνευμονία, η κυτταρίτιδα, ο έρπης ζωστήρας, η γαστρεντερίτιδα, η εκκολπωματίτιδα, η σηψαιμία και η βακτηριακή αρθρίτιδα. Έχουν αναφερθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

*Διάμεση πνευμονοπάθεια*

Η διαταραγμένη πνευμονική λειτουργία ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων. Έχουν υπάρξει αναφορές μετά από την κυκλοφορία διάμεσης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίτιδας και της πνευμονικής ίνωσης), μερικές εκ των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις.

*Γαστρεντερική διάτρηση*

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοσιλιζουμάμπη αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κάτω γαστρεντερικού σωλήνα, τα συρίγγια και το απόστημα.

*Αντιδράσεις Σχετιζόμενες την Έγχυση*

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας 6 μηνών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση (επιλεγμένα συμβάντα, τα οποία εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 24 ωρών από την έγχυση) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 6,9% των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4009 ασθενείς, ποσοστό 0,2%) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg, συγκριτικά με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές σχετιζόμενες με το τοσιλιζουμάμπη αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε τοσιλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοιχτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Θανατηφόρος αναφυλαξία έχει αναφερθεί μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αιματολογικές διαταραχές:*

*Ουδετερόφιλα*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από 1 x 109/ L σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν ANC < 1 x 109/L παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από 0,5 x 109/L αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD. Έχουν αναφερθεί λοιμώξεις με ουδετεροπενία.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό των ουδετερόφιλων παρέμειναν συμβατές με αυτά που είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Αιμοπετάλια*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του 100 x 103/μL σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

Έχουν σημειωθεί πολύ σπάνιες αναφορές πανκυτταροπενίας μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

*Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:*

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT / AST >3 x ULN σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/ AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη. Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, η οποία συνελέγη ως συνήθης εργαστηριακή παράμετρος, είναι 6,2% σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων της ALT/AST παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Λιπιδαιμικές παράμετροι*

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη ≥ 6,2 mmol/ L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως ≥ 4,1 mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και με τη μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των αυξήσεων στις λιπιδαιμικές παραμέτρους παρέμειναν συμβατές με όσα είχαν παρατηρηθεί στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

*Κακοήθειες*

Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης της κακοήθειας μετά από την έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη. Οι αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

*Δερματικές αντιδράσεις*

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος υπήρξαν σπάνιες αναφορές του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά του τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση ανάμεσα στην ανάπτυξη αντισωμάτων και την κλινική ανταπόκριση ή τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της ισορροπίας οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc).

**4.9 Υπερδοσολογία**

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικά ακούσιας υπερδοσολογίας, στο οποίο ένας ασθενής με πολλαπλό μυέλωμα έλαβε εφάπαξ δόση 40 mg/kg, χορηγηθείσα ενδοφλεβίως. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση έως και 28 mg/kg, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, Κωδικός ATC: L04AC07.

Το Avtozma είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Το τοσιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφότερους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι το τοσιλιζουμάμπη αναστέλλει τη διαμεσολαβούμενη από τα sIL-6R και mIL-6R σηματοδότηση. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων Τ και Β, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης. Η IL-6 έχει εμπλακεί στην παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες της ΡΑ με το τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη σχετίστηκε με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, γεγονός που συνάδει με την επίδρασή του στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, μέσω της μείωσης που προκάλεσε το τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στη κλινική μελέτη WA28119 της ΓΚΑ, παρατηρήθηκαν παρόμοιες ταχείες μειώσεις της CRP και του ESR μαζί με μικρές αυξήσεις στη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Σε υγιή άτομα που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδαεπιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποδόρια χρήση

**ΡΑ**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του υποδόρια χορηγηθέντος τοσιλιζουμάμπη στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες. Για τη μελέτη Ι (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 4 ευαίσθητες και 4 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARD ως βασική θεραπεία. Για τη μελέτη ΙΙ (SC-ΙI), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Η αλλαγή από την ενδοφλέβια χορήγηση 8 mg/kg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στην υποδόρια χορήγηση 162 mg μία φορά κάθε εβδομάδα θα μεταβάλλει την έκθεση στον ασθενή. Η έκταση ποικίλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (αυξάνεται στους ασθενείς μικρού σωματικού βάρους και μειώνεται στους ασθενείς μεγάλου σωματικού βάρους) αλλά η κλινική έκβαση συνάδει με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση.

Κλινική ανταπόκριση

Η μελέτη SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσοτέρων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24.

Τα αποτελέσματα της μελέτης SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

*Πίνακας 2. Ανταποκρίσεις ACR στη μελέτη SC-I (% ασθενών) στην Εβδομάδα 24*

|  | SC-Ia | |
| --- | --- | --- |
|  | 162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD  N=558 | 8 mg/kg ΕΦ TCZ  + DMARD  N=537 |
| ACR20 Εβδομάδα 24 | 69,4% | 73,4% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -4,0 (-9,2, 1,2) | |
| ACR50 Εβδομάδα 24 | 47,0% | 48,6% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -1,8 (-7,5, 4,0) | |
| ACR70 Εβδομάδα 24 | 24,0% | 27,9% |
| Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ) | -3,8 (-9,0, 1,3) | |

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη μελέτη SC-I είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) κατά την αρχική εκτίμηση 6,6 και 6,7 στα σκέλη της υποδόριας και της ενδοφλέβιας χορήγησης, αντίστοιχα. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 3,5 στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση (μέση βελτίωση) σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, και συγκρίσιμο ποσοστό ασθενών είχε επιτύχει κλινική ύφεση κατά DAS28 (DAS28 < 2,6) στα σκέλη υποδόριας (38,4%) και ενδοφλέβιας (36,9%) χορήγησης.

*Ακτινογραφική aνταπόκριση*

Η ακτινογραφική ανταπόκριση του υποδόρια χορηγηθέντος τοσιλιζουμάμπη εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ (SC-II). Η μελέτη SC-ΙI αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσοτέρων DMARD, όπου το 20% περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με ενεργό ΡΑ διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-IΙ, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη μελέτη SC-II, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στη τροποποιημένη κατά van der Heijde μέση συνολική βαθμολογία Sharp (mTSS). Στην εβδομάδα 24, εμφανίστηκε αναστολή της δομικής βλάβης με σημαντικά λιγότερη ακτινολογική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν υποδόρια τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, p=0,0149 (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο τοσιλιζουμάμπη.

Στη μελέτη SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9%, ACR50 39,8% και ACR70 19,7% για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα έναντι ACR20 31,5%, ACR50 12,3% και ACR70 5,0% για το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία DAS28 κατά την αρχική εκτίμηση 6,7 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,6 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στην εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη βαθμολογία DAS28 από την αρχική εκτίμηση κατά 3,1 στο σκέλος της υποδόριας χορήγησης και κατά 1,7 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, ενώ βαθμολογία < 2,6 στην κλίμακα DAS28, παρατηρήθηκε 32,0% για το σκέλος υποδόριας χορήγησης και 4,0% για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

*Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής-*

Στη μελέτη SC-I, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 ήταν 0,6 σε αμφότερα τα σκέλη υποδόριας και ενδοφλέβιας χορήγησης. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της μελέτης ≥0,3 μονάδες) ήταν επίσης συγκρίσιμο για τα σκέλη της υποδόριας (65,2%) έναντι της ενδοφλέβιας (67,4%) χορήγησης, με σταθμισμένη διαφορά στα ποσοστά - 2,3% (95% ΔΕ - 8,1, 3,4). Όσον αφορά το ερωτηματολόγιο SF-36, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24 στη βαθμολογία της διανοητικής συνιστώσας ήταν 6,22 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 6,54 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης, ενώ για τη σωματική συνιστώσα η βαθμολογία ήταν επίσης παρόμοια με 9,49 για το σκέλος της υποδόριας χορήγησης και 9,65 για το σκέλος της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Στη μελέτη SC-II, η μέση μείωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα (0,4) έναντι του εικονικού φαρμάκου (0,3). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινικά σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την αρχική εκτίμηση ≥0,3 μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα (58%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (46,8%). Η βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο SF-36 (μέση μεταβολή στις βαθμολογίες της διανοητικής και σωματικής συνιστώσας) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Υποδόρια χρήση

**σΝΙΑ (SC)**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοικτής επισήμανσης πολυκεντρική μελέτη διάρκειας 52 εβδομάσων για τη φαρμακοκινητική- φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του τοσιλιζουμάμπη που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι, έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δοσολογία σύμφωνη με το σωματικό βάρος (BW), με τους ασθενείς βάρους ≥ 30 kg (n = 26) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα (QW) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 10 ημέρες (Q10D, n = 8) ή κάθε 2 εβδομάδες (Q2W, n = 17) για 52 εβδομάδες. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, οι 26 (51%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στο τοσιλιζουμάμπη και οι 25 (49%) λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη IV και άλλαξαν σε τοσιλιζουμάμπη SC κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα έδειξαν ότι το τοσιλιζουμάμπη SC βελτίωσε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71, στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και διατήρησε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με ενδοφλέβιο στη θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

Υποδόρια χρήση

**πΝΙΑ**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική μελέτη, ανοικτής επισήμανσης, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια, διάρκειας 52 εβδομάδων που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με πΝΙΑ, ηλικίας 1 έως 17 ετών για τον καθορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης του τοσιλιζουμάμπη, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το IV σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε δόση ανάλογη του σωματικού τους βάρους (BW), με τους ασθενείς βάρους ≥ 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 27) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπη κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) για 52 εβδομάδες. Από τους εν λόγω 52 ασθενείς, οι 37 (71%) ήταν πρωτοθεραπευόμενοι στο τοσιλιζουμάμπη και οι 15 (29%) λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη IV και άλλαξαν σε τοσιλιζουμάμπη SC κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg αντίστοιχα, παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη εκβάσεων αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρόμοιων με εκείνες που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων του τοσιλιζουμάμπη IV για ασθενείς με πΝΙΑ.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, έδειξαν ότι το τοσιλιζουμάμπη SC βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους πρωτοθεραπευόμενους με τοσιλιζουμάμπη ασθενείς και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με ενδοφλέβιο στη θεραπεία με υποδόριο τοσιλιζουμάμπη καθ’ όλη τη διάρκεια της μελέτης για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 30 kg).

Υποδόρια χρήση

**ΓΚΑ (SC)**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας φάσης ΙΙΙ, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η μελέτη αποτελούνταν από τυφλοποιημένη περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων (Μέρος 1), η οποία ακολουθήθηκε από μία περίοδο ανοικτής επισήμανσης διάρκειας 104 εβδομάδων (Μέρος 2). Ο σκοπός του Μέρους 2 ήταν να περιγραφεί η μακροχρόνια ασφάλεια και η διατήρηση της αποτελεσματικότητας μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του τοσιλιζουμάμπη στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις τοσιλιζουμάμπη (162 mg κάθε εβδομάδα και 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα) με δύο διαφορετικές ομάδες ελέγχου εικονικού φαρμάκου τυχαιοποιημένες σε αναλογία 2:1:1:1.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία υποβάθρου με γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζόνη). Αμφότερες οι ομάδες που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και μία από τις ομάδες που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησαν ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 26 εβδομάδων, ενώ η δεύτερη ομάδα που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ακολούθησε ένα προκαθορισμένο σχήμα σταδιακής μείωσης της πρεδνιζόνης διάρκειας 52 εβδομάδων, το οποίο είχε σχεδιαστεί ώστε να συνάδει περισσότερο με την καθιερωμένη πρακτική.

Η διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διαλογή και πριν την έναρξη του τοσιλιζουμάμπη (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 3).

*Πίνακας 3 Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Μελέτη WA28119*

|  | **Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=50** | **Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=51** | **Τocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=100** | **Τocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Διάρκεια (ημέρες)** | | | | |
| Μέσος (SD) | 35,7 (11,5) | 36,3 (12,5) | 35,6 (13,2) | 37,4 (14,4) |
| Διάμεσος | 42,0 | 41,0 | 41,0 | 42,0 |
| Min - Max | 6 - 63 | 12 - 82 | 1 - 87 | 9 - 87 |

Ικανοποιήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο εκτιμήθηκε βάσει του ποσοστού των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση χωρίς λήψη στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Ικανοποιήθηκε, επίσης, το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, το οποίο βασίστηκε επίσης στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, όπου συγκρίθηκε το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (Πίνακας 4).

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ανώτερη επίδραση της θεραπείας υπέρ του τοσιλιζουμάμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με το τοσιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε παρατεταμένη ύφεση κατά την εβδομάδα 52, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

*Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία*

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της ΓΚΑ έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και για την ομάδα του υποδόριου τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (όταν συγκρίνεται σε επίπεδο σημαντικότητας 0,01). Η εβδομαδιαία υποδόρια δόση του τοσιλιζουμάμπη έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη μελέτη με υποτροπιάζουσα ΓΚΑ, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

*Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών*

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της ΓΚΑ κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποικίλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα ήταν 3.129,75 mg και 3.847 mg, αντίστοιχα. Αμφότερες ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες και 52 εβδομάδες, 4.023,5 mg και 5.389,5 mg αντίστοιχα.

*Πίνακας 4. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη Μελέτη WA28119*

|  | **Εικονικό φάρμακο**  **+ 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=50** | **Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=51** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=100** | **Τοσιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης**  **N=49** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Κύριο καταληκτικό σημείο** | | | | |
| \*\*\*\*Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) | | | | |
| Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά  (99,5% ΔΕ) | N/A | N/A | 42%\*  (18,00, 66,00) | 39,06%\*  (12,46, 65,66) |
| **Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο** | | | | |
| Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52) | | | | |
| Ανταποκριθέντες στην Εβδομάδα 52, n (%) | 7 (14%) | 9 (17,6%) | 56 (56%) | 26 (53,1%) |
| Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά  (99,5% ΔΕ) | N/A | N/A | 38,35%\*  (17,89, 58,81) | 35,41%\*\*  (10,41, 60,41) |
| **Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία** | | | | |
| Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ¹ (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου+26)  HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52)  HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)  Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ) | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | N/A  N/A  N/A  N/A  N/A  N/A | 0.23\*  (0,11, 0,46)  0,39\*\*  (0,18, 0,82)  0,23\*\*\*  (0,09, 0,61)  0,36  (0,13, 1,00)  0,25\*\*\*  (0,09, 0,70)  0,44  (0,14, 1,32) | 0,28\*\*  (0,12, 0,66)  0,48  (0,20, 1,16)  0,42  (0,14, 1,28)  0,67  (0,21, 2,10)  0,20\*\*\*  (0,05, 0,76)  0,35  (0,09, 1,42) |
| *Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)*  *διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +262)*  *διάμεση στην Εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +522)* | 3.296,00  N/A | N/A  3.817,50 | 1.862,00\*  1.862,00\* | 1.862,00\*  1.862,00\* |
| **Διερευνητικό καταληκτικό σημείο** | | | | |
| Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52§  Μέσος όρος (SD) | 1,74  (2,18) | 1,30  (1,84) | 0,41  (0,78) | 0,67  (1,10) |

\* p<0,0001

\*\* p<0,005 (όριο σημαντικότητας για κύριους και κύριους δευτερεύοντες ελέγχους ανωτερότητας)

\*\*\* Περιγραφική τιμή p <0,005

\*\*\*\* Υποτροπή: επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ΓΚΑ και / ή ESR ≥ 30 mm / h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης

Ύφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

Παρατεταμένη ύφεση: ύφεση από την εβδομάδα 12 έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς πρέπει να τηρούν την προκαθορισμένη βάσει πρωτοκόλλου σταδιακή μείωση της δόση πρεδνιζόνης

1 ανάλυση του χρόνου (σε ημέρες) ανάμεσα στη κλινική ύφεση και την πρώτη υποτροπή της νόσου

2 οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

§ δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

*Αποτελέσματα ποιότητας ζωής*

Στη μελέτη WA28119, τα αποτελέσματα στο ερωτηματολόγιο SF-36 διακρίνονταν στη συνοπτική βαθμολογία της σωματικής συνιστώσας και στη συνοπτική βαθμολογία της νοητικής συνιστώσας (PCS και MCS, αντίστοιχα). Η μέση μεταβολή στη PCS από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 52 ήταν υψηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης (5,59, 99% ΔΕ: 8,6, 10,32) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,0024). Για τη MCS, η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 σε αμφότερες τις ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου συν συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [2,84] (αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές [p=0,0252 για κάθε εβδομάδα, p=0,1468 για κάθε δεύτερη εβδομάδα]) και παρόμοια με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης [6,67].

Η γενική εκτίμηση του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε σε οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) 0-100 mm. Η μέση μεταβολή στη γενική VAS του ασθενούς από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν χαμηλότερη (δείχνοντας μεγαλύτερη βελτίωση) στις δοσολογικές ομάδες του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [-19,0, -25,3, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες -3,4, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -7,2], αν και μόνο η ομάδα του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης p=0,0059, και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης, p=0,0081].

Οι βαθμολογίες του ερωτηματολογίου FACIT-Fatigue για τη μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν για όλες τις ομάδες. Οι μέσες [SD] μεταβολές στη βαθμολογία είχαν ως εξής: τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 1,81 [8,836], εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,26 [10,702], και εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -1,63 [6,753].

Η μεταβολή στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου EQ5D από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 52 ήταν για το τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για το τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,05 [0,215], για το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες 0,07 [0,293], και για το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες -0,02 [0,159].

Οι μεγαλύτερες βαθμολογίες σηματοδοτούν βελτίωση σε αμφότερα τα ερωτηματολόγια FACIT- Fatigue και EQ5D.

Ενδοφλέβια χρήση

**ΡΑ**

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του τοσιλιζουμάμπη στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ΡΑ αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις μελέτες I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥18 ετών, με ενεργό ΡΑ, η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Μελέτη Ι, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες ΙΙ, ΙΙΙ και V, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Μελέτη ΙV, το τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARD έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των πέντε μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στην εβδομάδα 24.

Στη Μελέτη Ι αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία με MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και οι οποίοι δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειοψηφία (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX.- Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Η ομάδα σύγκρισης λάμβανε εβδομαδιαίως MTX (τιτλοποίηση της δόσης από 7,5 έως 20 mg το μέγιστο εβδομαδιαίως για περίοδο οκτώ εβδομάδων).

Στη Μελέτη ΙΙ, μία διετή μελέτη με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη ΜTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες ως τυφλοποιημένη θεραπεία για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα). Μετά από την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + ΜTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg κατά το έτος 2. Το κύριο καταληκτικό σημείο στην εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα συγκύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

Στη Μελέτη ΙΙΙ αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς,οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Μελέτη ΙV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARD. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Μελέτη V αξιολογήθηκαν 499 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση ή εμφάνισαν μη ανοχή σε μία ή περισσότερες θεραπείες με ανταγωνιστές TNF. Η θεραπεία με ανταγωνιστές TNF διακόπηκε πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Μελέτη Ι, καταδείχθηκε η ανωτερότητα του τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

Η επίδραση της θεραπείας ήταν παρόμοια στους ασθενείς ανεξάρτητα από την κατάσταση του ρευματοειδούς παράγοντα, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τον αριθμό των προηγούμενων θεραπειών ή την κατάσταση της νόσου. Ο χρόνος έως την έναρξη της εμφάνισης της ανταπόκρισης ήταν σύντομος (ήδη από την εβδομάδα 2) και το μέγεθος της ανταπόκρισης συνέχισε να βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνεχιζόμενες διαρκείς ανταποκρίσεις για περισσότερα από 3 έτη παρατηρήθηκαν στις εν εξελίξει ανοιχτής επισήμανσης μελέτες επέκτασης I-V.

Σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg, σημαντικές βελτιώσεις σημειώθηκαν σε όλες τις ατομικές συνιστώσες της ανταπόκρισης ACR συμπεριλαμβανομένων των εξής: αριθμός ευαίσθητων και διογκωμένων αρθρώσεων, γενική εκτίμηση ασθενούς και ιατρού, βαθμολογία στον δείκτη αναπηρίας, εκτίμηση του πόνου και CRP συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX ή άλλα DMARD σε άλλες μελέτες.

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1,3-2,1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε κλινική ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη μελέτη ΙΙ, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p<0,03). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p<0,0001).

*Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARD (% ασθενών)*

|  | **Μελέτη I**  **AMBITION** | | **Μελέτη II**  **LITHE** | | **Μελέτη III**  **OPTION** | | **Μελέτη IV**  **TOWARD** | | **Μελέτη V**  **RADIATE** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Εβδο μάδα | **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 - Τοσιλιζουμάμπη*

*MTX - Μεθοτρεξάτη*

*PBO - Εικονικό φάρμακο*

*DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο*

*\*\* - p< 0,01, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD*

*\*\*\* - p< 0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX/DMARD*

*Σημαντική κλινική ανταπόκριση*

Μετά από 2 έτη θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν ΜΤΧ, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

*Ακτινογραφική aνταπόκριση*

Στη Μελέτη ΙΙ, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων εκτιμήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολογία κατά Sharp και στις επιμέρους παραμέτρους αυτής, δηλ. τη βαθμολογία των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων καταδείχθηκε με σημαντικά μειωμένη ακτινογραφική εξέλιξη στους ασθενείς που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

Στην ανοικτής επισήμανσης επέκταση της Μελέτης ΙΙ, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης των αρθρώσεων σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με τοσιλιζουμάμπη και MTX διατηρήθηκε στο δεύτερο έτος της θεραπείας. Η μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 104 στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant ήταν σημαντικά μειωμένη για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX (p<0,0001) συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο συν MTX.

*Πίνακας 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Μελέτη ΙΙ*

|  | **PBO + MTX**  **(+ TCZ από την εβδομάδα 24)**  **N = 393** | **TCZ 8 mg/kg + MTX**  **N = 398** |
| --- | --- | --- |
| Συνολική βαθμολογία κατά Sharp-Genant | 1,13 | 0,29\* |
| Βαθμολογία διαβρώσεων | 0,71 | 0,17\* |
| Βαθμολογία στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος | 0,42 | 0.12\*\* |

*PBO - Εικονικό φάρμακο*

*MTX - Μεθοτρεξάτη*

*TCZ - Τοσιλιζουμάμπη*

*JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος*

*\* - p*≤ *0,0001, TCZ έναντι PBO + MTX*

*\*\* - p< 0,005, TCZ έναντι PBO + MTX*

Μετά από 1 έτος θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν ΜΤΧ, το 85% των ασθενών (n=348) δεν εμφάνισε εξέλιξη της δομικής βλάβης των αρθρώσεων, όπως ορίζεται από τη μηδενική μεταβολή ή μικρότερη στη συνολική βαθμολογία κατά Sharp, συγκριτικά με το 67% ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο συν MTX (n=290) (p ≤ 0.001). Αυτό παράμεινε σταθερό μετά από 2 έτη θεραπείας (83%, n=353). Το ενενήντα τρία επί τοις εκατό (93%, n=271) των ασθενών δεν εμφάνισε εξέλιξη μεταξύ της εβδομάδας 52 και της εβδομάδας 104.

*Αποτελέσματα σχετιζόμενα με την υγεία και την ποιότητα ζωής-*

Οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τοσιλιζουμάμπη ανέφεραν βελτίωση σε όλα τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από ασθενείς (HAQ-DI), ερωτηματολόγιο Short Form-36 και ερωτηματολόγιο λειτουργικής εκτίμησης της θεραπείας χρόνιας νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου HAQ-DI σε ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Μελέτης ΙΙ, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για έως και 2 έτη. Κατά την Εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συν MTX. Η μέση μεταβολή στον δείκτη HAQ-DI διατηρήθηκε στην Εβδομάδα 104 στην ομάδα τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

*Επίπεδα αιμοσφαιρίνης*

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το τοσιλιζουμάμπη συγκριτικά με τα DMARD (p< 0,0001) στην εβδομάδα 24. Τα μέσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν έως την εβδομάδα 2 και παρέμειναν εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών έως την εβδομάδα 24.

*Τοσιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπη σε συνθήκες μονοθεραπείας*

H μελέτη VI (WA19924), μία διπλά τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ΡΑ, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη ΜΤΧ ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με ΜΤΧ θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη ΜΤΧ). Οι ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη έλαβαν ενδοφλέβια (IV) έγχυση τοσιλιζουμάμπη (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη έλαβαν μία SC ένεση αδαλιμουμάμπη (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν IV έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ του τοσιλιζουμάμπη έναντι του αδαλιμουμάμπη ως προς τον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου από την αρχική εκτίμηση έως την εβδομάδα 24 για το κύριο καταληκτικό σημείο της μεταβολής στην κλίμακα DAS28 και για όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 7).

*Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη VI (WA19924)*

|  | **ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ)**  **N = 162** | **TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ)**  **N = 163** | **Τιμή p (a)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24** | | | |
| DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος) | -1,8 | -3,3 |  |
| Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | <0.0001 |
| **SΔευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην Εβδομάδα 24(β)** | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | <0.0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | <0.0001 |
| Ανταπόκριση ACR20, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0.0038 |
| Ανταπόκριση ACR50, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| Ανταπόκριση ACR70, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

*a Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία.*

*β Για τα ελλιπή δεδομένα χρησιμοποιήθηκε ο υπολογισμός των μη ανταποκριθέντων. Έλεγχος πολλαπλότητας βάσει της διαδικασίας Bonferroni-Holm*

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο τοσιλιζουμάμπη και το αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπη 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό μελέτη θεραπείες προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (μειώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στα επίπεδα των ALT, AST και στα λιπίδια). Ωστόσο, το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με το τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3ου ή 4ου βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2ου ή υψηλότερου βαθμού κατά CTC. Η μέση αύξηση στην LDL από την αρχική εκτίμηση ήταν 0,64 mmol/L (25 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος του αδαλιμουμάμπη. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος του τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλ. Πίνακα 1).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης του τοσιλιζουμάμπη οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις του τοσιλιζουμάμπη στον ορό, η ημιζωή του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται επίσης από τη συγκέντρωση και ποικίλλει ανάλογα με το επίπεδο συγκέντρωσης ορού. Οι φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών που έχουν μελετηθεί μέχρι στιγμής δεν υποδεικνύουν σχέση ανάμεσα στη φαινόμενη κάθαρση και την παρουσία αντισωμάτων κατά του φαρμάκου.

ΡΑ

Ενδοφλέβια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ΡΑ, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπη χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπη, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•µg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (Cmin) = 15,9 ± 13,1 µg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) = 182 ± 50,4 µg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και Cmax ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την Cmin (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από την πρώτη χορήγηση για τη Cmax και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και Cmin αντίστοιχα. Οι AUC, Cmin και Cmax του τοσιλιζουμάμπη αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥100 kg, η προβλεπόμενη μέση (± SD) AUC, Cmin και Cmax του τοσιλιζουμάμπη σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•h/mL, 24,4 ± 17,5 μg/mL, και 226 ± 50,3 μg/mL, αντίστοιχα, τιμές, οι οποίες ήταν υψηλότερες από τις μέσες τιμές έκθεσης για τον πληθυσμό ασθενών (δηλαδή για όλα τα σωματικά βάρη) που αναφέρθηκαν παραπάνω. Η καμπύλη δόσης-ανταπόκρισης για το τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση του τοσιλιζουμάμπη, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg τοσιλιζουμάμπη. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις του τοσιλιζουμάμπη, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2)..

Κατανομή

Στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,72, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,35, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση να είναι 7,07.

Αποβολή

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, το τοσιλιζουμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση εκτιμήθηκε ως παράμετρος στον πληθυσμό φαρμακοκινητικής ανάλυσης και ήταν 9,5 mL/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη-γραμμική κάθαρση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις του τοσιλιζουμάμπη. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση. Ο χρόνος t1/2 του τοσιλιζουμάμπη εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική t1/2 μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και Cmin μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η Cmax αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και Cmin ήταν κατά 3,2 και 30 φορές υψηλότερες στις δόσεις των 8 mg/kg συγκριτικά με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του τοσιλιζουμάμπη δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (±SD) AUC1εβδομάδας, Cmin και Cmax σταθερής κατάστασης του τοσιλιζουμάμπη ήταν 7970 ± 3432 µg•h/mL, 43,0 ± 19,8 µg/mL και 49,8 ± 21,0 µg/mL, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, Cmin, και Cmax ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC, Cmin, και Cmax.

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση (±SD) AUC1εβδομάδας, Cmin και Cmax σταθερής κατάστασης του τοσιλιζουμάμπη ήταν 3430 ± 2660 µg•h/mL, 5,7 ± 6,8 µg/mL και 13,2 ± 8,8 µg/mL, αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC, Cmin, και Cmax ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και Cmin, και μετά από 10 εβδομάδες για τη Cmax.

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), η tmax που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοσιλιζουμάμπη στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδόρια χορήγηση, ο εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση φαινόμενος t 1/2 είναι έως και 12 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ΡΑ σε σταθερή κατάσταση.

σΝΙΑ

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη σε σΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 12 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg SC κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 162 mg SC κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις εκθέσεις μετά από υποδόρια χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς σΝΙΑ κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με σΝΙΑ πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη του τοσιλιζουμάμπη υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

*Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με σΝΙΑ*

| **ΦΚ Παράμετροι τοσιλιζουμάμπη** | **162 mg QW ≥ 30 kg** | **162 mg Q2W κάτω από 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 99.8 ± 46.2 | 134 ± 58.6 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 79.2 ± 35.6 | 65.9 ± 31.3 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 91.3 ± 40.4 | 101 ± 43.2 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 3.66 | 1.88 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 4.39 | 3.21 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ\* | 4.28 | 2.27 |

\* τ = 1 εβδομάδα ή 2 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα

Μετά την SC χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα 162 mg QW και Q2W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χορήγηση σε ασθενείς με σΝΙΑ, ο χρόνος ημίσειας ζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το σκεύασμα SC σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 95%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,87 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,14 L με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,01 L.

Αποβολή

Η συνολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης και της μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 5,7 mL/h σε παιδιατρικούς ασθενείς με σΝΙΑ. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής t1/2 του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με σΝΙΑ είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση.

πΝΙΑ

Υποδόρια χρήση

Η φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 10 mg/kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg SC κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg) ή 162 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πΝΙΑ*

| **ΦΚ Παράμετρος τοσιλιζουμάμπη** | **162 mg Q2W ≥ 30 kg** | **162 mg Q3W κάτω των 30 kg** |
| --- | --- | --- |
| Cμέγιστο (µg/mL) | 29.4 ± 13.5 | 75.5 ± 24.1 |
| Cελάχιστο (µg/mL) | 11.8 ± 7.08 | 18.4 ± 12.9 |
| Cμέση τιμή (µg/mL) | 21.7 ± 10.4 | 45.5 ± 19.8 |
| Συσσώρευση Cμέγιστο | 1.72 | 1.32 |
| Συσσώρευση Cελάχιστο | 3.58 | 2.08 |
| Συσσώρευση Cμέση τιμή ή AUCτ \* | 2.04 | 1.46 |

\* τ = 2 εβδομάδες ή 3 εβδομάδες για τα δύο υποδόρια σχήματα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθει μέχρι τη 12η εβδομάδα για τα 10 mg/kg (BW <30 kg) και μέχρι τη 16η εβδομάδα για τη δόση των 8 mg/kg (BW ≥ 30 kg). Μετά την υποδόρια έγχυση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg SC Q2W και Q3W.

Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χρήση σε ασθενείς με πΝΙΑ, ο χρόνος ημιζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το σκεύασμα SC σε ασθενείς με πΝΙΑ ήταν 96%.

Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 1,97 L, ο περιφερειακός όγκος κατανομής ήταν 2,03 L, με αποτέλεσμα όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση 4,0 L.

Απομάκρυνση

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πΝΙΑ έδειξε επίδραση σχετιζόμενη με το σωματικό μέγεθος στη γραμμική κάθαρση, έτσι ώστε να ληφθεί υπόψη η δοσολογία που βασίζεται στο σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 9).

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής t1/2 του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με πΝΙΑ είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg SC Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς >= 30 kg (162 mg SC Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το τοσιλιζουμάμπη υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 6,25 ml/h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη γραμμική κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπη, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

ΓΚΑ

Υποδόρια χρήση

Οι ΦΚ ιδιότητες του τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΓΚΑ προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με ΓΚΑ, οι οποίοι έλαβαν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα ή 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε είχε την ίδια δομή με το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού που είχε αναπτυχθεί παλαιότερα βάσει δεδομένων από ασθενείς με ΡΑ (βλ. Πίνακα 10).

*Πίνακας 10. Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ*

|  | **Υποδόριο** | |
| --- | --- | --- |
| **Τοσιλιζουμάμπη ΦΚ παράμετροι** | **162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα** | **162 mg κάθε εβδομάδα** |
| Cmax (µg/mL) | 19,3 ± 12,8 | 73 ± 30,4 |
| Ctrough (µg/mL) | 11,1 ± 10,3 | 68,1± 29,5 |
| Cmean (µg/mL) | 16,2 ± 11,8 | 71,3 ± 30,1 |
| Συσσώρευση Cmax | 2,18 | 8,88 |
| Συσσώρευση Ctrough | 5,61 | 9,59 |
| Συσσώρευση Cmean ή AUCτ \* | 2,81 | 10,91 |

\* τ = 2 εβδομάδες ή 1 εβδομάδα για τα δύο υποδόρια σχήματα

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUCτ) επετεύχθη κατά την εβδομάδα 14 στην ομάδα της δόσης κάθε δεύτερη εβδομάδα και κατά την εβδομάδα 17 στην ομάδα της δόσης κάθε εβδομάδα.

Βάσει του τρέχοντος χαρακτηρισμού της ΦΚ, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% του τοσιλιζουμάμπη σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ΡΑ. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι ΦΚ διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις ΦΔ παραμέτρους και επομένως η κλινική σημασία τους είναι άγνωστη.

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, παρατηρήθηκε υψηλότερη έκθεση σε ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος. Για το δοσολογικό σχήμα 162 mg κάθε εβδομάδα, η Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς με βάρος μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg (n = 7).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ΓΚΑ, η t½ απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της Tmax ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση του τοσιλιζουμάμπη και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση του τοσιλιζουμάμπη κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 4,09 L, ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 3,37 L, με αποτέλεσμα ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση να είναι 7,46 L.

Αποβολή

Η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της μη-γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση αξιολογήθηκε ως παράμετρος στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν ίση με 6,7 mL/h σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα.

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η αποτελεσματική t½ του τοσιλιζουμάμπη σε σταθερή κατάσταση κυμαινόταν μεταξύ 18,3 και 18,9 ημερών για το εβδομαδιαίο σχήμα των 162 mg, και μεταξύ 4,2 και 7,9 ημερών για το σχήμα των 162 mg ανά δύο εβδομάδες. Σε υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό, όταν η ολική κάθαρση του τοσιλιζουμάμπη καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική t ½ των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού στις μελέτες της ΡΑ και της ΓΚΑ είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών στη μελέτη της ΓΚΑ είχε ήπια νεφρική δυσλειτουργία κατά την αρχική εκτίμηση (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης 30-59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην έκθεση στο τοσιλιζουμάμπη σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη μελέτη σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

*Hλικία, φύλο και εθνικότητα:* Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική του τοσιλιζουμάμπη.

Αποτελέσματα ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού για τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ επιβεβαίωσαν ότι το μέγεθος σώματος είναι η μόνη μεταβλητή που έχει αξιοσημείωτη επίδραση στη ΦΚ του τοσιλιζουμάμπη συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης, έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακες 8 και 9).

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης καθώς τα IgG1 μονωκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα έδειξαν την επίδραση της IL-6 στην εξέλιξη της κακοήθειας και στην αντίσταση απόπτωσης σε διάφορες μορφές καρκίνου. Αυτά τα δεδομένα δεν συνηγορούν στην ύπαρξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνης διάρκειας μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus ούτε σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς με έλλειψη IL-6.

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση του τοσιλιζουμάμπη σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της αλληλεπίδρασης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με το τοσιλιζουμάμπη.

Η θεραπεία με ανάλογα επιμυών δεν προκάλεσε τοξικότητα σε νεαρούς επίμυες. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας του τοσιλιζουμάμπη στους πιθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

L-ιστιδίνη

L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική

L-θρεονίνη

L-μεθιονίνη

Πολυσορβικό 80

Ύδωρ για ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

42 μήνες.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να την προστατεύσετε από το φως και την υγρασία.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα που περιέχει 162 mg Avtozma συσκευασμένα σε μία προγεμισμένη πένα. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστικό πολυισοπρενίου και πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου από στείρο ελαστομερές με επικάλυψη fluorotec (με σιλικόνη).

Η προγεμισμένη πένα με Avtozma για χρήση από τον ασθενή διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν:

* 1 προγεμισμένη πένα
* 2 προγεμισμένες πένες
* 4 προγεμισμένες πένες
* 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες πένες (πολυσυσκευασίες)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Avtozma παρέχεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C έως 28°C) περιμένοντας 45 λεπτά πριν από την ένεση του Avtozma. Η πένα δεν θα πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του πώματος, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 3 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίπτετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Εάν ο δείκτης πορτοκαλί χρώματος δεν κινηθεί αφού έχετε πιέσει το κάλυμμα της βελόνας, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έχει κλειδωθεί και η βελόνα παραμένει καλυμμένη στο εσωτερικό του καλύμματος της βελόνας όταν προσπαθείτε να την επαναχρησιμοποιήσετε. Μην επιχειρείτε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη πένα. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Avtozma σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1896/010

EU/1/24/1896/011

EU/1/24/1896/012

EU/1/24/1896/014

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Φεβρουάριος 2025

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

**Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Binex, Ltd,

3, Gaetbeol-ro, Yeonsu-gu,

Incheon, Δημοκρατία της Κορέας

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Γαλλία

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Γερμανία

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Ισπανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Bλ. Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

* **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ ΄Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

* **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

* Mετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
* Oποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

* **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

O Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (KAK) θα παρέχει εκπαιδευτικό πακέτο καλύπτοντας τις θεραπευτικές ενδείξεις της ΡΑ, της σΝΙΑ, της πΝΙΑ και της ΓΚΑ σε όλους τους ιατρούς οι οποίοι αναμένεται να συνταγογραφούν/χορηγούν το Avtozma και το οποίο θα αποτελείται από τα ακόλουθα:

* Πληροφορίες για το Ιατρό
* Πληροφορίες για το Νοσηλευτή
* Πληροφορίες για τον Ασθενή

Ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού, μαζί με το σχέδιο επικοινωνίας (συμπεριλαμβανομένων των μέσων της διανομής), με τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν τη διανομή του εκπαιδευτικού υλικού.

Οι Πληροφορίες για το Γιατρό θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

* Παραπομπή στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (π.χ σύνδεσμος στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων)
* Υπολογισμό δόσης (ασθενείς με ΡΑ, σΝΙΑ και πΝΙΑ), προετοιμασία για την έγχυση και το ρυθμό έγχυσης
* Κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
* Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη ή υποψία λοίμωξης
* Το προϊόν πιθανόν να μειώνει τα σημεία και τα συμπτώματα μιας οξείας λοίμωξης καθυστερώντας τη διάγνωση
* Κίνδυνος Ηπατοτοξικότητας
* Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η περίπτωση έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες ALT ή AST πάνω από 1.5x ULN. H θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς με ALT ή ΑSΤ πάνω από 5x ULN.
* Σε ασθενείς με ΡΑ, ΓΚΑ, πΝΙΑ και σΝΙΑ, οι ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και ακολούθως κάθε 12 εβδομάδες. Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, σε συμφωνία με την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.
* Κίνδυνος γαστρεντερικών διατρήσεων ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό εκκολπωματίτιδας ή εντερικού έλκους
* Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου
* Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή (να δίνονται στους ασθενείς από επαγγελματίεςυγείας)
* Οδηγίες για τον τρόπο διάγνωσης του Συνδρόμου Ενεργοποίησης των Μακροφάγων σε ασθενείς με σΝΙΑ
* Συστάσεις για διακοπές της δόσης σε ασθενείς με σΝΙΑ και πΝΙΑ

Οι Πληροφορίες για το Νοσηλευτή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

* Αποφυγή ιατρικών σφαλμάτων και αντιδράσεων σχετιζόμενων με την ένεση/έγχυση
* Προετοιμασία της ένεσης/έγχυσης
* Ρυθμός έγχυσης
* Παρακολούθηση του ασθενούς για αντιδράσεις σχετιζόμενες με την ένεση/έγχυση
* Λεπτομέρειες για τον τρόπο αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι Πληροφορίες για τον Ασθενή θα πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα κύρια στοιχεία:

* Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (με οδηγίες χρήσης για την υποδόρια μορφή) (π.χ., σύνδεσμος με την ιστοσελίδα του EMA)
* Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς
* για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Επιπλέον, ορισμένες προηγούμενες λοιμώξεις μπορεί να επανεμφανιστούν.
* για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Avtozma μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή.
* για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Avtozma μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική βλάβη. Οι ασθενείς θα παρακολουθούνται για ελέγχους ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν αμέσως το γιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, κοιλιακού άλγους και ίκτερου.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣHΣ**

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

80 mg / 4 mL

1 φιαλίδιο των 4 mL

4 φιαλίδια των 4 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση

Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/001 1 φιαλίδιο

EU/1/24/1896/002 4 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

200 mg / 10 mL

1 φιαλίδιο των 10 mL

4 φιαλίδια των 10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση

Το αραιωμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/003 1 φιαλίδιο

EU/1/24/1896/004 4 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

400 mg / 20 mL

1 φιαλίδιο των 20 mL

4 φιαλίδια των 20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση

Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/005 1 φιαλίδιο

EU/1/24/1896/006 4 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 προγεμισμένη σύριγγα

2 προγεμισμένες σύριγγες

4 προγεμισμένες σύριγγες

162 mg/0.9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/007 1 προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/24/1896/008 4 προγεμισμένες σύριγγες

EU/1/24/1896/013 2 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**KOYTI ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ME BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Πολυσυσκευασία: 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες.

162 mg/0.9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) προγεμισμένες σύριγγες (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**KOYTI ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

162 mg/0.9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 30 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να την προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/009 12 (3 x 4) προγεμισμένες σύριγγες (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/010 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/24/1896/011 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

EU/1/24/1896/014 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**KOYTI ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ (ME BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Πολυσυσκευασία: 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα στο εξωτερικό συσκευή τύπου πένας για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN **ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**KOYTI ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX) - Πολυσυσκευασία**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

τοσιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

4 προγεμισμένες πένες. Μέρος πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά.

162 mg/0,9 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Να φυλάσσεται σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1896/012 12 (3 x 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας (πολυσυσκευασία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

avtozma 162 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avtozma 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα

τοσιλιζουμάμπη

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

80 mg / 4 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avtozma 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα

τοσιλιζουμάμπη

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg / 10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avtozma 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα

τοσιλιζουμάμπη

IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IV χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

400 mg / 20 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕTΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avtozma 162 mg ένεση

τοσιλιζουμάμπη

SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg/0.9 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕTΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Avtozma 162 mg ένεση

τοσιλιζουμάμπη

SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg/0,9 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**Φύλλο οδηγίων χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Avtozma 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση**

τοσιλιζουμάμπη

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

* Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
* Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
* Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε μόνο για σας.
* Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Avtozma.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Avtozma
3. Πώς χορηγείται το Avtozma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του**

Το Avtozma περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα), το οποίο αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης) που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος και δεσμεύοντάς την μπορεί να μειωθεί η φλεγμονή στο σώμα σας. Το Avtozma συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων και επίσης μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Avtozma έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να κάνετε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

* **Το Avtozma χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων** με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές. Το Avtozma χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Εντούτοις, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.
* To Avtozma μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ενηλίκων οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη εάν έχουν σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα.
* **To Avtozma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με σΝΙΑ.** Το Avtozma χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν ***ενεργό συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)***, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και πυρετό και εξάνθημα. Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.
* **Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με πΝΙΑ.** Το Avtozma χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό ***πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ)***, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.
* **Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών** ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή ***σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)***, μια ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR-T κύτταρα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
* **Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων** με νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Avtozma**

**Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Avtozma**

* σε περίπτωση αλλεργίας στην τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). (Βλ. ειδικές προειδοποιήσεις στο τέλος αυτής της ενότητας, με τον δευτερεύοντα τίτλο «Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό»).
* εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο που σας κάνει την έγχυση.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας δοθεί το Avtozma.

* Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών ή εξάνθημα του δέρματος, κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της έγχυσης **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.
* Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοίμωξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Avtozma μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
* Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με Avtozma. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.
* Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν πόνο στην κοιλιά και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σας σε συνδυασμό με πυρετό.
* Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Avtozma, ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
* **Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει εμβολιαστεί πρόσφατα** (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά, πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Avtozma, εκτός εάν απαιτείται επείγουσα έναρξη θεραπείας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνετε το Avtozma.
* Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λαμβάνετε το Avtozma.
* Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Avtozma.
* Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
* Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος πριν σας χορηγηθεί το Avtozma και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

**Παιδιά και έφηβοι**

Δεν συνιστάται η χρήση του Avtozma σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό ***συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων***, (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ειδικών κυττάρων του αίματος), απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Avtozma.

**Άλλα φάρμακα και Avtozma**

Eνημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε (ή παίρνει το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής) ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα. Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή. Το Avtozma μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, **ενημερώστε τον γιατρό σας:**

* μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
* σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης
* αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **υψηλής αρτηριακής πίεσης**
* θεοφυλλίνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του **άσθματος**
* βαρφαρίνη ή φαινπροκούμονα, χρησιμοποιούνται ως **αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος**
* φαινυτοΐνη, χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **σπασμών**
* κυκλοσπορίνη, χρησιμοποιείται για την **καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος** σε μεταμόσχευση οργάνων
* βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), που χρησιμοποιείται για την **ανακούφιση του άγχους**

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το τοσιλιζουμάμπη δεν ενδείκνυται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της σΝΙΑ ή της πΝΙΑ.

**Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Avtozma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

**Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία** πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

**Σταματήστε το θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί το Avtozma** και επικοινωνείστε με το γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Avtozma περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

Τα διαθέσιμα μέχρι τώρα δεδομένα δεν υποδεικνύουν καμία επίδραση στη γονιμότητα από αυτήν τη θεραπεία.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

**Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

**3. Πώς χορηγείται το Avtozma**

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από τον γιατρό σας.

To Avtozma θα σας χορηγηθεί **μέσω ενστάλαξης στη φλέβα, από γιατρό ή νοσοκόμο**. Θα αραιώσουν το διάλυμα, θα προετοιμάσουν την ενδοφλέβια έγχυση και θα σας παρακολουθούν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία.

**Ενήλικες ασθενείς με PA**

Η συνήθης δόση του Avtozma είναι 8 mg ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 4 mg/ kg, μετά να την αυξήσει ξανά σε 8 mg/ kg όταν είναι απαραίτητο.

Στους ενήλικες το Avtozma θα χορηγείται μία φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

**Παιδιά με σΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)**

Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος σας.

* Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
* Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με σΝΙΑ θα χορηγείται Avtozma μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

**Ασθενείς με πΝΙΑ (ηλικίας των 2 ετών και άνω)**

Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος σας.

* Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **10 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
* Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με πΝΙΑ θα χορηγείται Avtozma μία φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

**Ασθενείς με CRS**

Η συνήθης δόση Avtozma είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους αν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο.**

Η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους αν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg.**

Το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

**Ασθενείς με COVID-19**

Η συνήθης δόση του Avtozma είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους.** Ενδεχεται να χρειαστεί μια δεύτερη δόση.

**Εάν σας χορηγείται μεγαλύτερη δόση Avtozma από την κανονική**

Δεδομένου ότι το Avtozma σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με τον γιατρό σας.

**Εάν παραλείψετε μία δόση Avtozma**

Δεδομένου ότι το Avtozma σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, δεν είναι πιθανό να ξεχάσετε κάποια δόση. Εάν ωστόσο ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό σας ή το νοσοκόμο σας.

**Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Avtozma**

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Avtozma, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Avtozma μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν τουλάχιστον και μέχρι 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Avtozma.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ενημερώστε τον γιατρό αμέσως.

*Αυτές είναι συχνές: Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 χρήστες*

**Αλλεργικές αντιδράσεις** κατά τη διάρκεια ή μετά από την έγχυση:

* δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
* εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **αμέσως**.

**Σημεία σοβαρών λοιμώξεων**

* πυρετός και ρίγη
* φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα,
* πόνος στο στομάχι

**Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας**

*Αυτά μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 χρήστες*

* κόπωση
* κοιλιακό άλγος
* ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν.**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 σε κάθε 10 χρήστες*

* λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
* υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10 χρήστες*

* λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
* έρπης ζωστήρας
* επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
* λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα) που ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
* εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
* αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
* οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
* πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
* στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι,
* κατακράτηση υγρών (οίδημα) στα κάτω άκρα, αύξηση βάρους
* βήχας, δύσπνοια
* χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία),
* μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
* αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης που φαίνονται στις εξετάσεις αίματος
* χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 100 χρήστες*

* εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
* κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
* υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
* έλκος στομάχου
* πέτρες στους νεφρούς
* υποθυρεοειδισμός

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 χρήστες*

* σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
* θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία [θανατηφόρα])
* φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 10.000 χρήστες

* χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στις εξετάσεις αίματος
* ηπατική ανεπάρκεια

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](https://www.ema.europa.eu). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**Παιδιά με σΝΙΑ**

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με σΝΙΑ ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ΡΑ. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, διάρροια, χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων και υψηλότερα ηπατικά ένζυμα.

**Παιδιά με** **πΝΙΑ**

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πΝΙΑ ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ΡΑ. Μερικές ανεπιθύμητες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία και χαμηλότεροί αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma**

Φυλάσσετε το Avtozma σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εάν είναι απαραίτητο, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης με ένεση χλωριούχου νατρίου 0,9% ή ένεση χλωριούχου νατρίου 0,45% μπορεί να διατηρηθεί σε συνθήκες ψύξης για έως και 1 μήνα ή σε θερμοκρασία δωματίου έως 30°C για έως και 48 ώρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Avtozma**

* Η δραστική ουσία είναι η τοσιλιζουμάμπη.

Κάθε φιαλίδιο 4 mL περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπη (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο 10 mL περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπη (20 mg/mL).

Κάθε φιαλίδιο 20 mL περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπη (20 mg/mL).

* Τα άλλα συστατικά είναι: L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

**Εμφάνιση του Avtozma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Avtozma είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Το Avtozma διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 4 mL, 10 mL και 20 mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**Παρασκευαστής**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Γαλλία

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Γερμανία

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49(0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L..  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

**Οδηγίες αραίωσης πριν από τη χορήγηση**

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικώς πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ελαφρώς ιριδίζοντα, άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το Avtozma. Για σάκους έγχυσης κατασκευασμένους από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σάκοι που δεν περιέχουν φθαλικό διεστέρα της 2-αιθυλοεξανόλης (ελεύθεροι DEHP).

**Ενήλικοι ασθενείς με ΡΑ, COVID-19 και CRS (≥ 30 kg)**

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9 %) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενούς, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (0,4 mL/kg) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

**Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό**

**Ασθενείς με σΝΙΑ, πΝΙΑ και CRS ≥ 30 kg**

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 100 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,4 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

**Ασθενείς με σΝΙΑ και CRS < 30 kg**

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

**Ασθενείς με πΝΙΑ < 30 kg**

Αφαιρέστε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 50 mL, που ισοδυναμεί με τον όγκο του πυκνού διαλύματος Avtozma που απαιτείται για τη δόση του ασθενή, κάτω από άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα του πυκνού διαλύματος Avtozma (**0,5 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το Avtozma είναι μόνο για μια χρήση.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα**

τοσιλιζουμάμπη

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

* Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
* Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
* Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
* Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Avtozma.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Avtozma
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

**1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του**

Το Avtozma περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το Avtozma χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

* **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ),** μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
* **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ),** οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Avtozma συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Avtozma έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τιςκαθημερινές σας δραστηριότητες.

Το Avtozma χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

* **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ),** η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το Avtozma μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του Avtozma στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ΓΚΑ.

* **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 1 έτους και άνω, με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (σΝΙΑ),** μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

* **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 2 ετών και άνω, με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πΝΙΑ).** Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

* εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στο τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6). (Βλ. ειδικές προειδοποιήσεις στο τέλος αυτής της παραγράφου, στην ενότητα «Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό»).
* εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας πάσχει από ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε ένα γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το Avtozma.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma.

* Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.
* Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του Avtozma.
* Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοίμωξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Avtozma μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
* Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το Avtozma. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
* Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε το γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
* Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Avtozma, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
* **Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί** ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Avtozma. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Avtozma.
* Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το Avtozma.
* Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Avtozma.
* Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
* Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν λάβετε το Avtozma, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

**Παιδιά και έφηβοι**

Δεν συνιστάται η χρήση της υποδόριας ένεσης Avtozma σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Το Avtozma δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με σΝΙΑ με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό ***συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων*** (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί Avtozma.

**Άλλα φάρμακα και Avtozma**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα. Το Avtozma μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

* μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
* σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
* αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης
* θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
* βαρφαρίνη ή φαινπροκούμονα, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος
* φαινυτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σπασμών
* κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων
* βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το τοσιλιζουμάμπη δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ΡΑ, της σΝΙΑ,της πΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

**Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Avtozma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη** εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

**Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει** να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

**Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί Avtozma** και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Avtozma περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

**Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

**3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της σΝΙΑ,της πΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

**Η συνιστώμενη δόση**

Η δόση για τους ενήλικες με ΡΑ και ΓΚΑ είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

**Παιδιά και έφηβοι με σΝΙΑ (ηλικίας 1 έτους και άνω)**

**Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

* Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
* Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε εβδομάδα

**Παιδιά και έφηβοι με πΝΙΑ (ηλικίας 2 ετών και άνω)**

**Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

* Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**
* Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Το Avtozma χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του Avtozma. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνος σας την ένεση του Avtozma. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του Avtozma μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης Avtozma στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση, όπως τα παιδιά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας στον εαυτό σας ή σε κάποιο παιδί ασθενή που φροντίζετε. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Avtozma από την κανονική**

Δεδομένου ότι το Avtozma χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένα παιδί ή έφηβος με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Avtozma ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

* Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
* Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά 2 εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
* Εάν παραλείψετε τη δόση σας σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Avtozma, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος με πΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Avtozma ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

* Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
* Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Avtozma, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Avtozma**

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Avtozma, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Avtozma μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Avtozma.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε ένα γιατρό αμέσως.**

*Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 σε κάθε 10 χρήστες*

**Αλλεργικές αντιδράσεις** κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

* δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
* εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **αμέσως**.

**Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:**

* πυρετός και ρίγη
* φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
* πόνος στο στομάχι

**Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας**

*Αυτά μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 χρήστες*

* κόπωση
* κοιλιακό άλγος
* ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότερους*

* λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
* υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
* αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς

* λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
* έρπης ζωστήρας
* επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
* λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
* εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
* αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
* οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
* πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
* στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
* κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
* βήχας, δύσπνοια
* χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
* μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
* αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
* χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 100 ασθενείς*

* εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
* κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
* υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
* έλκος στομάχου
* πέτρες στους νεφρούς
* υποθυρεοειδισμός

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 σε κάθε 1000 ασθενείς*

* σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
* θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (Αναφυλαξία [θανατηφόρα])
* φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 10000 ασθενείς*

* χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
* ηπατική ανεπάρκεια

**Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με σΝΙΑ ή πΝΙΑ**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με σΝΙΑ ή πΝΙΑ είναι γενικά παρόμοιες με αυτές σε ενήλικες. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας και στο κουτί μετά το EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του πώματος, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 5 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δε χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίπτετε σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Avtozma**

* Η δραστική ουσία είναι το τοσιλιζουμάμπη.  
  Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη σε 0,9 mL.
* Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

**Εμφάνιση του Avtozma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Avtozma είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το Avtozma διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος τοσιλιζουμάμπη για ένεση.

Η προγεμισμένη σύριγγα με Avtozma για χρήση από τον ασθενή διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν:

* 1 προγεμισμένη σύριγγα
* 2 προγεμισμένες σύριγγες
* 4 προγεμισμένες σύριγγες
* 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες (πολυσυσκευασίες)

**Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**Παρασκευαστής**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Γαλλία

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Γερμανία

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L..  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**7. Oδηγίες χρήσης**

Διαβάστε και ακολουθήστε τις Οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν την προγεμισμένη σύριγγα Avtozma πριν αρχίσετε να τη χρησιμοποιείτε και κάθε φορά που παίρνετε ανταλλακτικό. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Πριν από τη χρήση του Avtozma, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να σας δείξει τον σωστό τρόπο χρήσης.

**Σημαντικές πληροφορίες**

* + - **Μην** αφαιρείτε το πώμα της προγεμισμένης σύριγγας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση με το Avtozma.
    - **Μην αποσυνδέετε την προγεμισμένη σύριγγα σε καμία περίπτωση.**
    - **Μην** επαναχρησιμοποιείτε την ίδια σύριγγα.
    - **Μην** ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.
    - **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει πέσει κάτω ή έχει υποστεί ζημιά.
    - **Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ή «αναφυλαξίας»):** Εάν αναπτύξετε συμπτώματα όπως είναι, μεταξύ άλλων το δερματικό εξάνθημα, ο κνησμός, τα ρίγη, το οίδημα του προσώπου, των χειλών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, ο πόνος στον θώρακα, ο συριγμός, η δυσκολία κατά την αναπνοή ή την κατάποση, ή το αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας οποιαδήποτε στιγμή ενώ δεν βρίσκεστε στην κλινική κατά τη διάρκεια ή μετά από ένεση, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως περίθαλψη για την αντιμετώπιση της επείγουσας κατάστασης.

**Φύλαξη του Avtozma**

* Φυλάσσετε τη μη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό κουτί και διατηρείτε την στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2˚C έως 8˚C. **Μην** καταψύχετε.
* Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, το Avtozma μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός των 3 εβδομάδων, το Avtozma θα πρέπει να απορρίπτεται.
* Διατηρείτε την προγεμισμένη σύριγγα προφυλαγμένη από άμεσο ηλιακό φως
* **Μην** αφαιρείτε την προγεμισμένη σύριγγα από το αρχικό κουτί κατά την αποθήκευση.
* **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα χωρίς επιτήρηση.
* Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Περιέχει μικρά μέρη.

**Μέρη της προγεμισμένης σύριγγας (βλέπε Εικόνα A).**

텍스트, 도표이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Προστατευτικό βελόνας**

**Βελόνα**

**Πώμα**

**Βελόνα**

**Παράθυρο θέασης**

**Λευκά πτερύγια δακτύλων**

**Πορτοκαλί ράβδος εμβόλου**

**Φάρμακο**

**Πριν τη χρήση**

**Μετά τη χρήση**

**Εικόνα A**

**Προετοιμασία για την ένεση**

|  |  |
| --- | --- |
| **Εικόνα B**  Κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα  Βαμβάκι ή γάζα και τολύπιο με οινόπνευμα  Αυτοκόλλητος επίδεσμος  Περιέκτης για αιχμηρά αντικείμενα | 1. **Συγκεντρώστε τα απαραίτητα για την ένεση.** 2. Προετοιμάστε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή πάγκο, σε χώρο με καλό φωτισμό. 3. Βγάλτε από το ψυγείο το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα. 4. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα παρακάτω (βλ. **Εικόνα B**):   - Κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα Avtozma  **Δεν περιέχονται στο κουτί:**  - Βαμβάκι ή γάζα  - Αυτοκόλλητος επίδεσμος  - Περιέκτης ανθεκτικός στα τρυπήματα  - Τολύπιο με οινόπνευμα |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ**  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ**  **Εικόνα Γ** | 1. **Ελέγξτε το κουτί** 2. Κοιτάξτε το κουτί και βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο και την περιεκτικότητα δόσης. (Avtozma) 3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης επάνω στο κουτί για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία.  * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το κουτί φαίνεται να έχει ανοιχθεί ή είναι κατεστραμμένο όταν το ανοίγετε για πρώτη φορά και ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι είναι σωστά σφραγισμένο. |
| 스케치, 그림, 공구, 상징이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ**  **Εικόνα Δ** | 1. **Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα.** 2. Ανοίξτε το κουτί και αφαιρέστε 1 προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης από μέσα. Επανατοποθετήστε στο ψυγείο τυχόν προγεμισμένες σύριγγες που υπάρχουν στο κουτί. 3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην προγεμισμένη σύριγγα Avtozma (**βλ. εικόνα Δ**).  * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη σύριγγα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.  1. Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι δεν είναι κατεστραμμένη και δεν έχει ενδείξεις διαρροής.  * **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει πέσει κάτω, είναι κατεστραμμένη ή έχει διαρροή. |
| 공구, 시계, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **30 λεπτά**  **30  minutes**  **Εικόνα Δ** | 1. **Περιμένετε 30 λεπτά.** 2. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα έξω από το κουτί, σε θερμοκρασία δωματίου 18°C έως 28°C για 30 λεπτά, ώστε να ζεσταθεί (βλ. **Εικόνα E**).  * **Μη** θερμάνετε την προγεμισμένη σύριγγα χρησιμοποιώντας πηγές θερμότητας όπως ζεστό νερό ή φούρνο μικροκυμάτων. * **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα να θερμανθεί στο άμεσο ηλιακό φως. * **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα ενώ έχετε αφήσει την προγεμισμένη σύριγγα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. * Εάν δεν αφήσετε την προγεμισμένη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει δυσφορία κατά την ένεση και να δυσκολευτείτε να πιέσετε το έμβολο. |
| 스케치, 그림, 검, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα E** | 1. **Ελέγξτε το φάρμακο** 2. Κρατήστε το Avtozma σας με το πώμα στραμμένο προς τα κάτω. 3. Κοιτάξτε το φάρμακο και βεβαιωθείτε ότι το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο και δεν περιέχει ορατά σωματίδια ή ίχνη (βλ. **Εικόνα ΣΤ**).  * **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο, θολερό ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια ή ίχνη. Απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη σύριγγα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα. * Οι φυσαλίδες αέρα είναι φυσιολογικές. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Ζ** | 1. **Πλύνετε τα χέρια σας.** 2. Πλύνετε τα χέρια σας με νερό και σαπούνι και στεγνώστε τα καλά (βλ. **Εικόνα Θ**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα H**  **Αυτo-ένεση, φροντιστής και HCP**  **Φροντιστής και HCP μόνο** | 1. **Επιλέξτε ένα κατάλληλο σημείο ένεσης (βλ. Εικόνα Η).** 2. Μπορείτε να κάνετε την ένεση στα εξής σημεία  * Στο μπροστινό τμήμα των μηρών * Στην κοιλιά, με εξαίρεση τα 5 cm γύρω από τον ομφαλό. * Στην εξωτερική περιοχή του μπράτσου [μόνο εάν είστε φροντιστής ή επαγγελματίας υγείας (HCP)]. * **Μην** κάνετε την ένεση στο επάνω μέρος του βραχίονα μόνοι σας. * Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 2,5 cm από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση. * **Μην** κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο. * **Μην** κάνετε ένεση πάνω από τα ρούχα σας. |
| 스케치, 라인 아트, 클립아트, 그림이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Θ** | 1. **Καθαρίστε το σημείο της ένεσης.** 2. Σκουπίστε την περιοχή της ένεσης με ένα τολύπιο με οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει για περίπου 10 δευτερόλεπτα (βλ. **Εικόνα Θ**). Έτσι θα μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης.  * **Μην** αγγίξετε την περιοχή της ένεσης ξανά πριν από τη χορήγηση της ένεσης. * **Μην** αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή. |

**Χορήγηση της ένεσης**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Ι** | 1. **Αφαιρέστε το πώμα.** 2. Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα σταθερά με το ένα χέρι Τραβήξτε και αφαιρέστε προσεκτικά το πώμα στην ευθεία με το ένα χέρι (βλ. **Εικόνα Ι**).   *Σημείωση*: Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το πώμα θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του φροντιστή ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.   * **Μην** κρατάτε το έμβολο ενόσω αφαιρείτε το πώμα. * Μπορεί να δείτε μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό. * Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 5 λεπτά από την αφαίρεση του πώματος της βελόνας, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να απορριφθεί στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη ή στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα σύριγγα.  1. Απορρίψτε αμέσως το πώμα σε έναν περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **βήμα 14** και **Απόρριψη της προγεμισμένης σύριγγας** και **Figure ΙΔ**)  * **Μην** επανατοποθείτε το πώμα στην προγεμισμένη σύριγγα. * **Μην** αγγίξετε το προστατευτικό της βελόνας στο άκρο της προγεμισμένης σύριγγας για να αποφύγετε τραυματισμό από τρύπημα από τη βελόνα. |
| 그림, 스케치, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **OK**  **OK**  **45°**  **90°**  **90°**  **45°**  **Ή**  **Εικόνα ΙΑ** | 1. **Εισαγάγετε την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο της ένεσης.** 2. Προσεκτικά ανασηκώστε μία δίπλωση χαλαρού δέρματος στο σημείο της ένεσης με το ένα χέρι.   *Σημείωση*: Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε το δέρμα για να διασφαλίσετε ότι πραγματοποιείτε την ένεση κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό) αλλά όχι βαθύτερα (στον μυ).   * **Μην** τραβήξετε τη ράβδο του εμβόλου προς τα πίσω οποιαδήποτε στιγμή.  1. Με μια γρήγορη ευθεία κίνηση, εισαγάγετε τη βελόνα πλήρως στο διπλωμένο δέρμα, υπό γωνία 45 έως 90 μοιρών (βλ. **Εικόνα ΙΑ**).   *Σημείωση*: Είναι σημαντικό να επιλέξετε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι το φάρμακο χορηγείται κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση μπορεί να είναι επώδυνη και το φάρμακο μπορεί να μην δράσει.   * **Μην** αγγίζετε ή πιέζετε το έμβολο ενώ εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα. |
| 그림, 클립아트, 스케치, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΒ** | 1. **Κάνετε την ένεση.** 2. Αφού εισαχθεί η βελόνα, ελευθερώστε το δέρμα. 3. Ωθήστε αργά το έμβολο τελείως προς τα κάτω, ωσότου γίνει ένεση της πλήρους δόσης του φαρμάκου και η σύριγγα αδειάσει (βλ. **Εικόνα ΙΒ**).  * Εάν δεν μπορείτε να πατήσετε το έμβολο, απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα και χρησιμοποιήστε μια νέα. * **Μην** αλλάξετε τη θέση της προγεμισμένης σύριγγας αφού ξεκινήσει η ένεση. * Εάν το έμβολο δεν έχει πατηθεί πλήρως, το προστατευτικό της βελόνας δεν θα εκταθεί για να καλύψει τη βελόνα όταν αφαιρεθεί. * Εάν η βελόνα δεν καλυφθεί, απορρίψτε τη σύριγγα με προσοχή (βλ. βήμα **14**. **Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα**). |
| 스케치, 그림, 만화 영화, 클립아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΓ** | 1. **Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σημείο της ένεσης.** 2. Αφού η προγεμισμένη σύριγγα αδειάσει, αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σημείο της ένεσης και ελευθερώστε το έμβολο, ωσότου καλυφθεί ολόκληρη η βελόνα από το προστατευτικό (βλ. **Εικόνα ΙΓ**).  * Ενδέχεται να υπάρξει λίγη αιμορραγία (βλ. βήμα **13. Φροντίστε το σημείο της ένεσης**). * Σε περίπτωση που το φάρμακο έλθει σε επαφή με το δέρμα, πλύνετε την περιοχή που άγγιξε το φάρμακο με νερό. * **Μην** επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα. |

**Μετά την ένεση**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Φροντίστε το σημείο της ένεσης.** 2. Εάν παρουσιαστεί μικρή αιμορραγία, φροντίστε το σημείο της ένεσης πιέζοντας ήπια το σημείο, χωρίς να το τρίβετε, με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα και επικολλήστε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο, εάν χρειάζεται.  * **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης. | |
| 스케치, 그림, 아동 미술, 예술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΔ** | 1. **Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα.** 2. Τοποθετήστε την προγεμισμένη σύριγγα στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη αμέσως μετά τη χρήση (βλ. **Εικόνα ΙΔ**).   *Σημείωση*: Εάν η ένεση χορηγείται από άλλο άτομο, απαιτείται επίσης να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αφαίρεση και απόρριψη της προγεμισμένης σύριγγας, προκειμένου να αποφευχθεί ο τυχαίος τραυματισμός με τη βελόνα και η μετάδοση λοιμώξεων.   * **Μην** επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα. * **Μην** τοποθετείτε το πώμα της βελόνας και πάλι στην προγεμισμένη σύριγγα. * **Μην** απορρίπτετε (πετάτε) τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά σας απορρίμματα. * **Μην** ανακυκλώνετε τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. * Διατηρείτε την προγεμισμένη σύριγγα Avtozma και τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων σε σημείο όπου δεν τα φτάνουν τα παιδιά.   Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας. Εάν δεν έχετε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα οικιακό δοχείο που κλείνει και είναι ανθεκτικό σε τρυπήματα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. |
| 1. **Καταγράφετε την ένεσή σας** 2. Καταγράφετε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. | |

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη**

**Avtozma 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας**

τοσιλιζουμάμπη

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

* + Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
  + Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
  + Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
  + Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Avtozma.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Avtozma

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

7. Οδηγίες χρήσης

**1. Τι είναι το Avtozma και ποια είναι η χρήση του**

Το Avtozma περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το Avtozma χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

* + **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ),** μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
  + **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ),** οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη

Το Avtozma συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Avtozma έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το Avtozma χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Avtozma μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

* + **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ),** η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το Avtozma μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του Avtozma στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ΓΚΑ.

* + **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12 ετών και άνω, με ενεργή *συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (σΝΙΑ),*** μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της σΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

* + **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12 ετών και άνω, με ενεργή *πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πΝΙΑ)*.** Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το Avtozma χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ. Είναι δυνατόν να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

**Μην χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

* + εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στο τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6). (Βλ. ειδικές προειδοποιήσεις στο τέλος αυτής της παραγράφου, στην ενότητα «Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό»).
  + εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας πάσχει από ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε ένα γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το Avtozma.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Avtozma.

* + Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**.
  + Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του Avtozma.
  + Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοίμωξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Avtozma μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
  + Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το Avtozma. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
  + Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
  + Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Avtozma, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
  + **Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί** ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Avtozma. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Avtozma.
  + Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το Avtozma.
  + Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Avtozma.
  + Εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά **προβλήματα στη λειτουργία των νεφρών**, θα σας παρακολουθεί ο γιατρός σας.
  + Εάν έχετε **επίμονους πονοκεφάλους**.

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξέταση αίματος πριν λάβετε το Avtozma, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

**Παιδιά και έφηβοι**

Δε συνιστάται η χρήση της προγεμισμένης πένας Avtozma σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Το Avtozma δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με σΝΙΑ με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί Avtozma.

**Άλλα φάρμακα και Avtozma**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα. Το Avtozma μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

* + μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
  + σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
  + αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης
  + θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
  + βαρφαρίνη ή φαινπροκούμονα, τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικοί παράγοντες του αίματος
  + φαινυτοΐνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των σπασμών
  + κυκλοσπορίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης οργάνων
  + βενζοδιαζεπίνες (π.χ. τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το τοσιλιζουμάμπη δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ΡΑ, της σΝΙΑ,της πΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

**Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Avtozma δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην** εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

**Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει** να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

**Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί Avtozma** και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Avtozma περνάει στο ανθρώπινο γάλα.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

**Το Avtozma περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη πένα. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

**3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Avtozma**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της σΝΙΑ,της πΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

**Η συνιστώμενη δόση**

Η δόση για τους ενήλικες με ΡΑ και ΓΚΑ είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

**Έφηβοι με σΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)**

**Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

* + Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
  + Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), μία φορά κάθε εβδομάδα

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

**Έφηβοι με πΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)**

**Η συνήθης δόση Avtozma εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

* + Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**
  + Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πένας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Η προγεμισμένη πένα δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

Το Avtozma χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του Avtozma.

Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνος σας την ένεση του Avtozma. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του Avtozma μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης Avtozma στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση.

Απευθυνθείτε στοv γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας στον εαυτό σας ή σε κάποιο έφηβο ασθενή που φροντίζετε. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

**Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Avtozma από την κανονική**

Δεδομένου ότι το Avtozma χορηγείται σε μία προγεμισμένη πένα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τοv νοσοκόμο σας.

**Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένας έφηβος με σΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Avtozma ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

* + Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα
  + Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά δύο εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
  + Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε ανά μία εβδομάδα ή μία φορά ανά δύο εβδομάδες και παρέλθουν περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Avtozma, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

**Εάν ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Avtozma ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

* + Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στη χορήγηση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
  + Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Avtozma, επικοινωνήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό.

**Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Avtozma**

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Avtozma, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τοv γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Avtozma μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Avtozma.

**Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: ενημερώστε ένα γιατρό αμέσως.**

*Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 σε κάθε 10 χρήστες*

**Αλλεργικές αντιδράσεις** κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

* + δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
  + εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τοv γιατρό σας αμέσως.

**Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:**

* + πυρετός και ρίγη
  + φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
  + πόνος στο στομάχι

**Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας**

*Αυτά μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 χρήστες*

* + κόπωση
  + κοιλιακό άλγος
  + ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τοv γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν 1 στους 10 ασθενείς ή περισσότερους*

* + λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
  + υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
  + αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ασθενείς*

* + λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
  + έρπης ζωστήρας
  + επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
  + λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
  + εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
  + αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
  + οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
  + πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
  + στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
  + κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
  + βήχας, δύσπνοια
  + χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
  + μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
  + αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
  + χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 100 ασθενείς*

* + εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
  + κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
  + υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
  + έλκος στομάχου
  + πέτρες στους νεφρούς
  + υποθυρεοειδισμός

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 σε κάθε 1000 ασθενείς*

* + Σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
  + θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (Αναφυλαξία [θανατηφόρα])
  + φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

**Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 σε κάθε 10000 ασθενείς*

* + χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
  + ηπατική ανεπάρκεια

**Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με σΝΙΑ ή πΝΙΑ**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με σΝΙΑ ή πΝΙΑ είναι γενικά παρόμοιες με αυτές σε ενήλικες. Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται πιο συχνά σε παιδιά και εφήβους: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.doc). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Avtozma**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης πένας και στο κουτί μετά το EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη πένα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φάρμακο είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως κίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης πένας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η πένα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του πώματος, η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε διάστημα 3 λεπτών, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη πένα δε χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίπτετε σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη πένα.

Εάν ο δείκτης πορτοκαλί χρώματος δεν κινείται αφού έχετε πιέσει το κάλυμμα της βελόνας, πρέπει να απορρίπτετε την προγεμισμένη πένα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη. Η προγεμισμένη πένα έχει κλειδωθεί και η βελόνα παραμένει καλυμμένη στο εσωτερικό του καλύμματος της βελόνας όταν προσπαθείτε να την επαναχρησιμοποιήσετε. **Μην επιχειρείτε** να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη πένα. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

**6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Avtozma**

* + Η δραστική ουσία είναι το τοσιλιζουμάμπη.  
    Κάθε προγεμισμένη πένα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπη σε 0,9 mL.
  + Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-θρεονίνη, L- μεθιονίνη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

**Εμφάνιση του Avtozma και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Avtozma είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως κίτρινο.

Το Avtozma διατίθεται ως προγεμισμένη πένα των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος τοσιλιζουμάμπη για ένεση.

Η προγεμισμένη πένα με Avtozma για χρήση από τον ασθενή διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν:

* 1 προγεμισμένη πένα
* 2 προγεμισμένες πένες
* 4 προγεμισμένες πένες
* 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες πένες (πολυσυσκευασίες)

**Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ουγγαρία

**Παρασκευαστής**

Nuvisan France SARL

2400 Route des Colles,

06410 Biot,

Γαλλία

Midas Pharma GmbH

Rheinstr. 49,

55218 Ingelheim,

Γερμανία

KYMOS S.L.

Ronda Can Fatjó, 7B.

08290 Cerdanyola del Vallès,

Barcelona,

Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com | **Lietuva**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **България**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Teл.: +36 1 231 0493 | **Luxembourg/Luxemburg**  Celltrion Healthcare Belgium BVBA  Tél/Tel: +32 2 643 71 81  BEinfo@celltrionhc.com |
| **Česká republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Magyarország**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel:. +36 1 231 0493 |
| **Denmark**  Celltrion Healthcare Denmark ApS  Tel: + 45 3535 2989  Contact\_dk@celltrionhc.com | **Malta**  Mint Health Ltd.  Tel: +356 2093 9800 |
| **Deutschland**  Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)30 346494150  infoDE@celltrionhc.com | **Nederland**  Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  Tel: + 31 20 888 7300  [NLinfo@celltrionhc.com](mailto:NLinfo@celltrionhc.com) |
| **Eesti**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 | **Norge**  Celltrion Healthcare Norway AS  Contact\_no@celltrionhc.com |
| **España**  CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L..  Tel: +34 910 498 478 | **Österreich**  Astro-Pharma GmbH  Tel: +43 1 97 99 860 |
| **Ελλάδα**  ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.  Τηλ: +30 210 8009111 | **Polska**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel.: +36 1 231 0493 |
| **France**  Celltrion Healthcare France SAS  Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00 | **Portugal**  CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA.  Tel: +351 21 936 8542 |
| **Hrvatska**  Oktal Pharma d.o.o.  Tel: +385 1 6595 777 | **România**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Ireland**  Celltrion Healthcare Ireland Limited  Tel: +353 1 223 4026 | **Slovenija**  OPH Oktal Pharma d.o.o.  Tel.: +386 1 519 29 22 |
| **Ísland**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Sími: +36 1 231 0493 | **Slovenská republika**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tel: +36 1 231 0493 |
| **Italia**  Celltrion Healthcare Italy S.r.l.  Tel: +39 02 47927040 | **Suomi/Finland**  Celltrion Healthcare Finland Oy.  Tel: +358 29 170 7755  contact\_fi@celltrionhc.com |
| **Κύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741741 | **Sverige**  Celltrion Sweden AB  Tel: +46 8 80 11 77  Contact\_se@celltrionhc.com |
| **Latvija**  Celltrion Healthcare Hungary Kft.  Tālr.: +36 1 231 0493 |  |

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**7. Oδηγίες χρήσης**

Διαβάστε και ακολουθήστε τις Οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Avtozma προτού αρχίσετε να τη χρησιμοποιείτε και κάθε φορά που παίρνετε ανταλλακτικό. Μπορεί να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Πριν από τη χρήση του Avtozma, ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να σας δείξει τον σωστό τρόπο χρήσης.

**Σημαντικές πληροφορίες**

* **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα της προγεμισμένης συσκευή τύπου πένας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση με το Avtozma.
* **Μην** αποσυνδέετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε καμία περίπτωση.
* **Μην** επαναχρησιμοποιείτε την ίδια προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.
* **Μην** ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.
* **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν έχει πέσει κάτω ή έχει υποστεί ζημιά.
* **Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (ή «αναφυλαξίας»):** Εάν αναπτύξετε συμπτώματα όπως είναι, μεταξύ άλλων το δερματικό εξάνθημα, ο κνησμός, τα ρίγη, το οίδημα του προσώπου, των χειλών, της γλώσσας ή του φάρυγγα, ο πόνος στον θώρακα, ο συριγμός, η δυσκολία κατά την αναπνοή ή την κατάποση, ή το αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας οποιαδήποτε στιγμή ενώ δεν βρίσκεστε στην κλινική κατά τη διάρκεια ή μετά από ένεση, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως περίθαλψη για την αντιμετώπιση της επείγουσας κατάστασης.

**Φύλαξη του Avtozma**

* Φυλάσσετε τη μη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο αρχικό κουτί και διατηρείτε την στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2˚C έως 8˚C. **Μην** καταψύχετε.
* Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, το Avtozma μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 3 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός των 3 εβδομάδων, το Avtozma θα πρέπει να απορρίπτεται.
* Διατηρείτε την προγεμισμένη πένα προφυλαγμένη από άμεσο ηλιακό φως
* **Μην** αφαιρείτε την προγεμισμένη πένα από το αρχικό κουτί κατά την αποθήκευση.
* **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη πένα χωρίς επιτήρηση.
* Φυλάσσετε την προγεμισμένη πένα σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Περιέχει μικρά μέρη.

**Μέρη της προγεμισμένης συσκευή τύπου πένας Avtozma (βλέπε Εικόνα Α)**

**Πριν τη χρήση**

**Μετά από τη χρήση**

Σώμα

Περιοχή παραθύρου

Μπλε κάλυμμα βελόνας (βελόνα μέσα)

Πορτοκαλί πώμα

Ημερομηνία λήξης

Πορτοκαλί δείκτης **«ολοκλήρωση ένεσης»**

Μπλε κάλυμμα βελόνας (κλειδωμένο και βελόνα μέσα)

텍스트, 스크린샷, 도표, 디자인이(가) 표시된 사진

자동 생성된 설명

**Εικόνα A**

**Προετοιμασία για την ένεση**

|  |  |
| --- | --- |
| **Εικόνα B**  Βαμβάκι/γάζα και τολύπιο με οινόπνευμα  Περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων  Κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα Avtozma  Αυτοκόλλητος επίδεσμος | 1. **Συγκεντρώστε τα απαραίτητα για την ένεση.** 2. Προετοιμάστε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή πάγκο, σε χώρο με καλό φωτισμό. 3. Βγάλτε από το ψυγείο το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη πένα. 4. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα παρακάτω (βλ. **Εικόνα B**):   - Κουτί που περιέχει την προγεμισμένη πένα Avtozma  **Δεν περιέχονται στο κουτί:**  - Βαμβάκι ή γάζα  - Αυτοκόλλητος επίδεσμος  - Περιέκτης ανθεκτικός στα τρυπήματα  - Τολύπιο με οινόπνευμα |
| **텍스트, 스케치, 도표, 원이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Εικόνα Γ**  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ**  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ** | 1. **Ελέγξτε το κουτί** 2. Κοιτάξτε το κουτί και βεβαιωθείτε ότι έχετε το σωστό φάρμακο και την περιεκτικότητα δόσης. (Avtozma) 3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης επάνω στο κουτί για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία.  * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. * Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι είναι σωστά σφραγισμένο. * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη πένα εάν το κουτί φαίνεται να έχει ανοιχθεί ή είναι κατεστραμμένο. |
| 휴대 전화, 스케치, 드라이브, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Δ**  **ΛΗΞΗ: ΜΜ ΕΕΕΕ** | 1. **Ελέγξτε την προγεμισμένη πένα.** 2. Ανοίξτε το κουτί και αφαιρέστε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας δόσης από το κουτί. Επανατοποθετήστε στο ψυγείο τυχόν προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας Avtozma που υπάρχουν στο κουτί. 3. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Avtozma (**βλ. εικόνα Δ**).  * **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη πένα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.  1. Ελέγξτε την προγεμισμένη πένα για να βεβαιωθείτε ότι δεν είναι κατεστραμμένη και δεν έχει ενδείξεις διαρροής.  * **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν έχει πέσει κάτω, έχει υποστεί ζημιά ή έχει διαρροή.   *Σημείωση*: Ένα μικρό κενό ανάμεσα στο πορτοκαλί κάλυμμα και το σώμα του εγχυτήρα είναι φυσιολογικό. |
| 텍스트, 스크린샷, 원, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα E**  **45 λεπτά** | 1. **Περιμένετε 45 λεπτά.** 2. Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έξω από το κουτί, σε θερμοκρασία δωματίου 18°C έως 28°C για 45 λεπτά, ώστε να ζεσταθεί (βλ. **Εικόνα E**).  * **Μη** θερμάνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας χρησιμοποιώντας πηγές θερμότητας όπως ζεστό νερό ή φούρνο μικροκυμάτων. * **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να θερμανθεί στο άμεσο ηλιακό φως. * **Μην** αφαιρείτε το κάλυμμα ενώ έχετε αφήσει την προγεμισμένη πένα να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. * Εάν δεν αφήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει δυσφορία. |
| 스케치, 그림, 일러스트레이션, 디자인이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΣΤ** | 1. **Ελέγξτε το φάρμακο** 2. Κρατήστε το Avtozma σας με το πώμα στραμμένο προς τα κάτω. 3. Κοιτάξτε το φάρμακο και βεβαιωθείτε ότι το υγρό είναι διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον και άχρωμο έως κίτρινο και δεν περιέχει ορατά σωματίδια ή ίχνη (βλ. **Εικόνα ΣΤ**).  * **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το υγρό είναι αποχρωματισμένο, θολερό ή περιέχει αιωρούμενα σωματίδια ή ίχνη. Απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη σύριγγα σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα. * Οι φυσαλίδες αέρα είναι φυσιολογικές. |
| 스케치, 그림, 라인 아트, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Ζ** | 1. **Πλύνετε τα χέρια σας.** 2. Πλύνετε τα χέρια σας με νερό και σαπούνι και στεγνώστε τα καλά (βλ. **Εικόνα Θ**). |
| 스케치, 화이트, 그림, 텍스트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα H**  **Αυτo-ένεση, φροντιστής και HCP**  **Φροντιστής και HCP ΜΟΝΟ** | 1. **Επιλέξτε ένα κατάλληλο σημείο ένεσης (βλ. Εικόνα Η).** 2. Μπορείτε να κάνετε την ένεση στα εξής σημεία  * Στο μπροστινό τμήμα των μηρών * Στην κοιλιά, με εξαίρεση τα 5 cm γύρω από τον ομφαλό. * Στην εξωτερική περιοχή του μπράτσου [μόνο εάν είστε φροντιστής ή επαγγελματίας υγείας (HCP)]. * **Μην** κάνετε την ένεση στο επάνω μέρος του μπράτσου μόνοι σας. * Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 2,5 cm από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση. * **Μην** κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο. |
| 라인 아트, 스케치, 클립아트, 컬러링북이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Θ** | 1. **Καθαρίστε το σημείο της ένεσης.** 2. Σκουπίστε την περιοχή της ένεσης με ένα τολύπιο με οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει (βλ. **Εικόνα Θ**). Έτσι θα μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης.  * **Μην** αγγίξετε την περιοχή της ένεσης ξανά πριν από τη χορήγηση της ένεσης. * **Μην** αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή. |

**Χορήγηση της ένεσης**

|  |  |
| --- | --- |
| 스케치, 그림, 클립아트, 일러스트레이션이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα Ι**  **Κάλυμμα βελόνας** | 1. **Αφαιρέστε το πώμα.** 2. Κρατήστε την προγεμισμένη πένα από το σώμα του εγχυτήρα με το πώμα στο επάνω μέρος, με το ένα χέρι. Τραβήξτε και αφαιρέστε προσεκτικά το κάλυμμα στην ευθεία με το ένα χέρι (βλ. **Εικόνα Ι**).   *Σημείωση*: Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το κάλυμμα θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του φροντιστή ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί..   1. Απορρίψτε αμέσως το κάλυμμα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **βήμα 14** και **Εικόνα ΙΕ**).  * **Μην** επανατοποθετήσετε το κάλυμμα στην προγεμισμένη πένα. * **Μην** αγγίξετε το προστατευτικό της βελόνας στο άκρο της προγεμισμένης πένας για να αποφύγετε τραυματισμό από τρύπημα από τη βελόνα. * Αφού αφαιρέστε το κάλυμμα, η προγεμισμένη πένα είναι έτοιμη για χρήση. Εάν η προγεμισμένη πένα δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 3 λεπτά από την αφαίρεση του καλύμματος, η προγεμισμένη πένα θα πρέπει να απορριφθεί στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα προγεμισμένη πένα. |
| 스케치, 그림, 클립아트, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΑ** | 1. **Τοποθετήστε την προγεμισμένη πένα στο σημείο της ένεσης.** 2. Κρατήστε την προγεμισμένη πένα άνετα με το ένα χέρι, ώστε να βλέπετε το παράθυρο (βλ. **Εικόνα ΙΑ**). 3. Χωρίς να τσιμπήσετε ή να τεντώσετε το δέρμα, τοποθετήστε την προγεμισμένη πένα επάνω στο δέρμα υπό γωνία 90 μοιρών (βλ. **Εικόνα ΙΒ**).   *Σημείωση*: Είναι σημαντικό να επιλέξετε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι το φάρμακο χορηγείται κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση μπορεί να είναι επώδυνη και το φάρμακο μπορεί να μην δράσει.   * **Μη** χορηγήσετε μέσα σε μυ ή αιμοφόρο αγγείο. |
| 클립아트, 텍스트, 라인 아트, 만화 영화이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **90°**  **90°**  **Ή**  **Εικόνα ΙΒ** |  |
| **텍스트, 클립아트, 만화 영화, 화이트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명**  **Εικόνα ΙΓ**  **Έπειτα, μετρήστε αργά έως το 5**  **1ο κλικ**  **2ο κλικ** | 1. **Κάνετε την ένεση.** 2. Πιέστε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας επάνω στο δέρμα για να αρχίσετε την ένεση. 3. Όταν αρχίσει η ένεση θα ακούσετε το 1ο «κλικ» και ο πορτοκαλί δείκτης θα αρχίσει να γεμίζει το παράθυρο (βλ. **Εικόνα ΙΓ**). 4. Εξακολουθήστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά επάνω στο δέρμα και ακροαστείτε για το 20 «κλικ». 5. Αφού ακούσετε το 2ο «κλικ», συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά επάνω στο δέρμα και **μετρήστε αργά έως το 5** για να βεβαιωθείτε ότι έχετε ενέσει την πλήρη δόση (βλ. **Εικόνα ΙΓ**). 6. Κοιτάζετε τον κόκκινο δείκτη ωσότου πάψει να κινείται και φθάσει στο άκρο του παραθύρου για να βεβαιωθείτε ότι έχει γίνει ένεση της πλήρους δόσης του φαρμάκου.   *Σημείωση:* Εάν ο πορτοκαλί δείκτης δεν κινηθεί, απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και χρησιμοποιήστε μια καινούρια. |
| 스케치, 클립아트, 그림, 라인 아트이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΔ** | 1. **Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το σημείο της ένεσης.** 2. Όταν ο πορτοκαλί δείκτης έχει σταματήσει να κινείται, σηκώστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το σημείο της ένεσης στην ευθεία, υπό γωνία 90 μοιρών για να αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα.  * Το κάλυμμα της βελόνας θα κινηθεί αυτόματα προς τα έξω και θα κλειδώσει στη θέση του, καλύπτοντας τη βελόνα (βλ. **Εικόνα ΙΔ**).   *Σημείωση*: Εάν το παράθυρο δεν έχει γίνει ολόκληρο πορτοκαλί ή εάν συνεχίζεται η ένεση του φαρμάκου, αυτό σημαίνει ότι δεν έχετε λάβει την πλήρη δόση. Τοποθετήστε προσεκτικά την προγεμισμένη πένα μέσα στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και καλέστε αμέσως τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.   * **Μην** αγγίξετε το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης συσκευή τύπου πένας. * **Μην** προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. * **Μην** επαναλάβετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. |

**Μετά την ένεση**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. **Φροντίστε το σημείο της ένεσης.** 2. Εάν παρουσιαστεί μικρή αιμορραγία, φροντίστε το σημείο της ένεσης πιέζοντας ήπια το σημείο, χωρίς να το τρίβετε, με ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα και επικολλήστε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο, εάν χρειάζεται.  * **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης | |
| 스케치, 그림, 사무용품, 아동 미술이(가) 표시된 사진  자동 생성된 설명  **Εικόνα ΙΕ** | 1. **Απορρίψτε το Avtozma.** 2. Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη αμέσως μετά τη χρήση (βλ. **Εικόνα ΙΕ**).   *Σημείωση*: Εάν η ένεση χορηγείται από άλλο άτομο, απαιτείται επίσης να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αφαίρεση και απόρριψη της προγεμισμένης συσκευή τύπου πένας, προκειμένου να αποφευχθεί ο τυχαίος τραυματισμός με τη βελόνα και η μετάδοση λοιμώξεων.   * **Μην** επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. * **Μην** τοποθετείτε το κάλυμμα της βελόνας και πάλι στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. * **Μην** απορρίπτετε τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά σας απορρίμματα. * **Μην** ανακυκλώνετε τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. * Διατηρείτε την προγεμισμένη πένα Avtozma και τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων σε σημείο όπου δεν τα φτάνουν τα παιδιά. * Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας. Εάν δεν έχετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα οικιακό δοχείο που κλείνει και είναι ανθεκτικό σε τρυπήματα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις. |
| 1. **Καταγράφετε την ένεσή σας** 2. Καταγράφετε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. | |