

**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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tuoryo 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τοσιλιζουμάμπης\*.

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

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

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

\*εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα ισότυπου IgG1, το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο των 80 mg περιέχει 0,10 mmol (1,76 mg) νατρίου και 2 mg (0,5 mg/mL) πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει 0,20 mmol (4,39 mg) νατρίου και 5 mg (0,5 mg/mL) πολυσορβικού 80.

Κάθε φιαλίδιο των 400 mg περιέχει 0,39 mmol (8,79 mg) νατρίου και 10 mg (0,5 mg/mL) 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 ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 6,2 – 6,8 και οσμωομοριακότητα 160 – 220 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

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

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX.
- 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 Tuoryo μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

Η τοσιλιζουμάμπη έχει δείξει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετρήθηκε με ακτίνες X και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με MTX.

#### Νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19)

Το Tygory ενδείκνυται για τη θεραπεία της COVID-19 σε ενήλικες που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή και χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο ή μηχανικό αερισμό.

#### Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Tygory ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής ΝΙΑ σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης. Το Tygory μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με MTX δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

#### Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Tygory, σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ, ρευματοειδούς παράγοντα θετικής ή αρνητικής και εκτεταμένης ολιγοαρθρίτιδας) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Το Tygory μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

#### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Το Tygory ενδείκνυται για τη θεραπεία του σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή CRS που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα με χημειοκίνητο υποδοχέα αντιγόνου (CAR) 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 PA, της COVID-19, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή του CRS.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tygory πρέπει να δοθεί η Κάρτα Ασθενούς.

### Δοσολογία

#### *Ασθενείς με PA*

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 δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1).

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

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

<b>Εργαστηριακή τιμή</b>	<b>Αντιμετώπιση</b>
--------------------------	---------------------

> 1 έως 3 × Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης τοσιλιζουμάμπης σε 4 mg/kg ή διακοπή θεραπείας 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 × ULN (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4).	Διακοπή δόσης τοσιλιζουμάμπης μέχρι <3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για >1 έως 3 × ULN.  Για εμμένουσες αυξήσεις >3 × ULN, να διακοπεί η θεραπεία.
> 5 × ULN	Διακοπή θεραπείας.

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

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα × $10^9/L$ )	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × $10^9/L$ επανέναρξη θεραπείας σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο.
ANC <0,5	Διακοπή θεραπείας.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα × $10^3/\mu L$ )	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων >100 × $10^3/\mu L$ , επανέναρξη της θεραπείας σε δόση 4 mg/kg και αύξηση σε 8 mg/kg όταν είναι κλινικά κατάλληλο.
<50	Διακοπή θεραπείας.

#### Ασθενείς με COVID-19

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία της COVID-19 είναι μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/kg σωματικού βάρους 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg. Το διάστημα μεταξύ των δύο εγχύσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

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).

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

Είδος εργαστηριακού ελέγχου	Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
Ηπατικό ένζυμο	$> 10 \times \text{ULN}$	Η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης δεν συνιστάται
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1 \times 10^9/\text{L}$	
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$	

#### *Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρικοί)*

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. Η τοσιλιζουμάμπη 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 τοσιλιζουμάμπης. 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 λεμφολυτικής χημειοθεραπείας ή του CRS.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

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

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

##### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Επομένως, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δόση.

#### Παιδιατρικοί πληθυσμοί

##### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

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. 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 της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών συνιστώνται σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης 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 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή της τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/AST ομαλοποιηθούν.
> 3 × ULN έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης τοσιλιζουμάμπης μέχρι <3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για >1 έως 3 × ULN.
> 5 × ULN	Διακοπή της τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα × 10 <sup>9</sup> /L)	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × 10 <sup>9</sup> /L επανέναρξη θεραπείας.
ANC <0,5	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα × 10 <sup>3</sup> /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 × 10 <sup>3</sup> /μL επανέναρξη της θεραπείας.
<50	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για να εκτιμηθεί η επίδραση της μείωσης της δόσης της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ 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 συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

#### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

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 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 της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης της τοσιλιζουμάμπης για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες. Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της ταυτόχρονα χορηγούμενης MTX και/ή των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πολυαρθρική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης 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 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή της τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/AST ομαλοποιηθούν.
> 3 × ULN έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακοπή δόσης τοσιλιζουμάμπης μέχρι <3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για >1 έως 3 × ULN.
> 5 × ULN	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική ΝΙΑ 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 × 10 <sup>9</sup> /L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × 10 <sup>9</sup> /L επανέναρξη θεραπείας.

ANC <0,5	<p>Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>
----------	---

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα × 10 <sup>3</sup> /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	<p>Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.</p> <p>Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί &gt;100 × 10<sup>3</sup>/μL επανέναρξη της θεραπείας.</p>
<50	<p>Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.</p>

Η μείωση της δόσης της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA.

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

### CRS

Η τοσιλιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 2 ετών και άνω) με την ίδια δοσολογία όπως και στους ενήλικες σε CRS. Βλ. παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, υποπαράγραφος Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρικοί).

### Τρόπος χορήγησης

Μετά την αραίωση, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χρειάζεται να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 1 ώρας. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, η έγχυση θα πρέπει να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει και να χορηγηθεί αμέσως κατάλληλο φαρμακευτικό προϊόν/ υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να αποφεύγεται η έκθεση σε DEHP από σάκκους έγχυσης PVC. Να χρησιμοποιείτε κατά προτίμηση σάκκους έγχυσης PVC χωρίς DEHP, πολυπροπυλενίου (PP) ή πολυαιθυλενίου (PE) για τη μείωση πιθανών κινδύνων.

*Ασθενείς με PA, ασθενείς με συστηματική NIA, ασθενείς με πολυαρθρική NIA, ασθενείς με CRS και ασθενείς με COVID-19 ≥30 kg*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) με χρήση άσπυκτης τεχνικής.

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

*Ασθενείς με συστηματική NIA, ασθενείς με πολυαρθρική NIA και ασθενείς με CRS <30 kg*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αραιώνεται σε τελικό όγκο 50 mL με αποστειρωμένο, μη πυρετογόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, 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 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 φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ

##### *Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 της τοσιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς (στους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι νεότεροι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, να επικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία υγείας μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία.

##### *Φυματίωση (TB)*

Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ και της πολυαρθρικής ΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα TB πριν από την έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη. Στους ασθενείς με λανθάνουσα TB πρέπει να χορηγείται η καθιερωμένη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη TB, 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### *Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

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

### *Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας*

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με την τοσιλιζουμάμπη σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 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 της τοσιλιζουμάμπης (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. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να διακοπεί άμεσα και η θεραπεία να διακοπεί μόνιμα.

### *Ενεργή ηπατική νόσος και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

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 έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας 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 φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με την τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

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

Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST  $> 1,5 \times \text{ULN}$  θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ με αρχική τιμή ALT ή AST  $> 5 \times \text{ULN}$ , δε συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Στους ασθενείς με ΡΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ, οι ALT/AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST  $> 3 - 5 \times \text{ULN}$  που έχουν επιβεβαιωθεί από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις, η αγωγή πρέπει να διακοπεί.

### *Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX (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 προηγουμένως θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται η έναρξη εάν ο ANC είναι κάτω από  $2 \times 10^9/L$ . Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu L$ ). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA που αναπτύσσουν  $ANC < 0,5 \times 10^9/l$  ή αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^3/\mu L$ .

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 την τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Στους ασθενείς με PA 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 ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA και τους ασθενείς με συστηματική NIA 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 λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) 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 PA, πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. 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 την τοσιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

### *Κακοήθεια*

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος σε ασθενείς με PA. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης κακοήθειας μετά από έκθεση στην τοσιλιζουμάμπη. Οι μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

### *Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τοσιλιζουμάμπη, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με PA υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο και του εμβολίου για τον

τοξοειδή τέτανο. Συνιστάται όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα οι ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ και οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση, πριν την έναρξη της θεραπείας. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας 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 της τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΡΑ, ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ή ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

#### Ασθενείς με COVID-19

- Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης δεν έχει τεκμηριωθεί στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που δεν έχουν αυξημένα επίπεδα CRP, βλ. παράγραφο 5.1.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε 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, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκειμένες παθήσεις (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτη 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 της τοσιλιζουμάμπης 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  $10 \times \text{ULN}$ , δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19, η ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές.

#### *Αιματολογικές διαταραχές*

Σε ασθενείς με COVID-19 που αναπτύσσουν  $\text{ANC} < 1 \times 10^9/\text{L}$  ή αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 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 συστηματική ΝΙΑ*

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

#### *Νάτριο*

Μετά την αραίωση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση περιέχει 230,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση των 800 mg, που ισοδυναμεί με 11,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν

ενήλικα. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο.

#### *Πολυσορβικά*

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg, 5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg και 10 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι γνωστές αλλεργίες των ασθενών.

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

Δοκιμές αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 MTX, μη ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης.

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.

Δοκιμές *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 δοκιμή σε ασθενείς με RA, τα επίπεδα της σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57 % μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπης, 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, rhenprocoumon, 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 ( $t_{1/2}$ ), η επίδραση της τοσιλιζουμάμπης 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

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

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε εγκύους. Μία δοκιμή 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 Tyogy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση της τοσιλιζουμάμπης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο

θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Tuzory, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

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

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

*PA, συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και CRS*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες  $\geq$  είναι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, κεφαλαλγία, υπέρταση και αυξημένη ALT.

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

##### *COVID-19*

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες  $\geq$  ήταν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δυσκοιλιότητα και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με την μόρφη πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοσιλιζουμάμπης στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) κατά MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

##### *Ασθενείς με PA*

*Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με PA 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*

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία,			

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
		Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) <sup>1,2,3</sup>	
Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαίμια		
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 στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Ηπατοχολικές διαταραχές				Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>3</sup>	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις υπερευαισθησίας			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

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

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο 4.3

<sup>2</sup> Βλ. παράγραφο 4.4

<sup>3</sup> 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 στην τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

#### Ασθενείς με COVID-19

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάζονται ανά SOC κατά 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 δοκιμές ML42528, WA42380 και WA42511.

*Πίνακας 2. Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>1</sup> που προσδιορίστηκαν από τον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές δοκιμές της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με COVID-19<sup>2</sup>*

SOC κατά MedDRA	Προτιμώμενοι Όροι και συχνότητα Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, Αϋπνία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

<sup>1</sup> Οι ασθενείς προσμετρώνται μία φορά για κάθε κατηγορία ανεξάρτητα από τον αριθμό των αντιδράσεων

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει αξιολογημένες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις δοκιμές WA42511, WA42380 και ML42528

#### Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη παρατίθενται στον Πίνακα 3 και παρουσιάζονται ανά SOC κατά MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ) ή όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ).

*Πίνακας 3. Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA που ελάμβαναν τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX.*

SOC κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές

	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				
	Κεφαλαλγία	πολυαρθρική NIA	συστηματική NIA	
Γαστρεντερικές διαταραχές				
	Ναυτία		πολυαρθρική NIA	
	Διάρροια		πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
	Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση		πολυαρθρική NIA <sup>1</sup> , συστηματική NIA <sup>2</sup>	
Παρακλινικές εξετάσεις				
	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες		πολυαρθρική NIA	
	Μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων	συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA	
	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA
	Αυξημένη χοληστερόλη		συστηματική NIA	πολυαρθρική NIA

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Ασθενείς με PA

#### Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων (βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών) ήταν 4,7 συμβάντα 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 των ελεγχόμενων 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 θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, τα συρίγγια και το απόστημα.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, 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 τοσιλιζουμάμπης 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 υπερασικά επεισόδια. Τα συμβάντα 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 4 009 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 την τοσιλιζουμάμπη αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4.009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοικτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης της τοσιλιζουμάμπης (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).

#### Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARDs. Οι μισοί περίπου ασθενείς που ανέπτυξαν  $ANC < 1 \times 10^9/L$  παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από  $0,5 \times 10^9/L$  αναφέρθηκαν σε 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

#### Αιμοπετάλια

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του  $100 \times 10^3/\mu L$  σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARDs, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν 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 βμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές.

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

#### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις της ALT/AST  $> 3 \times \text{ULN}$  σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης, έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARDs έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST  $> 5 \times \text{ULN}$  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 τοσιλιζουμάμπης και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης  $> 1$  έως  $2 \times \text{ULN}$  και το 0,4% είχε αύξηση  $> 2 \times \text{ULN}$ .

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 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών.

#### Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών 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 λάμβανε τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη  $\geq 6,2$  mmol/L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως  $\geq 4,1$  mmol/L. Οι αυξήσεις των λιπιδαιμικών παραμέτρων αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά μέσω αγωγής με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες.

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

#### Δερματικές αντιδράσεις

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

#### Ασθενείς με COVID-19

##### Λοιμώξεις

Στον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις Δοκιμές 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 ενδοφλέβια 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 ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης 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 ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλ. παράγραφο 4.8.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης στην πολυαρθρική NIA 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 πολυαρθρική NIA παρατίθεται στον Πίνακα 3. Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA και συστηματική NIA. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με PA, τα συμβάματα ρινοφαρυγγίτιδας, κεφαλαλγίας, ναυτίας και μειωμένου αριθμού ουδετεροφίλων αναφέρονταν συχνότερα στον πληθυσμό με πολυαρθρική NIA. Τα συμβάματα της αυξημένης χοληστερόλης αναφέρονταν λιγότερο συχνά στον πληθυσμό της πολυαρθρικής NIA σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με PA.

### Λοιμώξεις

Το ποσοστό των λοιμώξεων σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην 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 τοσιλιζουμάμπης (12,2 ανά 100 έτη ασθενούς) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (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 τοσιλιζουμάμπης (21,4%) συγκριτικά με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg, υπό θεραπεία με 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης (7,6%).

### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA, 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 στην 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 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 PA και συστηματική NIA, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την 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  $1 \times 10^9/L$  σημειώθηκε στο 3,7% των ασθενών.

### Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, 1% των ασθενών εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$  χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάματα.

### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε όλον τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 3,7% και <1% των ασθενών, αντίστοιχα.

### Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στη Δοκιμή ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης WA19977 το 3,4 % και 10,4 % των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν αύξηση της τιμής της LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δοκιμής.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με συστηματική NIA

Το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης στη συστηματική NIA 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 από το εικονικό φάρμακο σε τοσιλιζουμάμπη, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στους ασθενείς με συστηματική NIA ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στους ασθενείς με συστηματική NIA παρατίθεται στον Πίνακα 3. Συγκριτικά με τον ενήλικο πληθυσμό με PA, οι ασθενείς με συστηματική NIA 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 συστηματικής NIA σε σχέση με την ενήλικο πληθυσμό με PA.

### Λοιμώξεις

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων στην ομάδα του ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης 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 II), 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 της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης 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 PA με την προσθήκη της ανεμευλογιάς και της μέσης ωτίτιδας.

### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

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

Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 16% των ασθενών της ομάδας της τοσιλιζουμάμπης και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης, 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 την τοσιλιζουμάμπη και χρήσιμες 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  $1 \times 10^9/L$  σε ποσοστό 7% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και καμία μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  εμφανίστηκαν σε ποσοστό 15% της ομάδας της τοσιλιζουμάμπης.

### Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 3% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1% στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης εμφάνισε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $\leq 100 \times 10^3/\mu L$ .

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, μειώσεις στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu L$ , εμφανίστηκαν σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης, 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  $\geq 3 \times ULN$  σε ποσοστό 5% και 3% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και σε ποσοστό 0% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης, αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times ULN$  παρατηρήθηκε σε ποσοστό 12% και 4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης.

### 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 δοκιμής.

### Λιπιδαιμικές παράμετροι

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

Στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης (Δοκιμή WA18221), το 13,2 % και το 27,7 % των ασθενών αντίστοιχα παρουσίασαν αύξηση της τιμής LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δοκιμής.

### Ασθενείς με CRS

Η ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης σε CRS έχει αξιολογηθεί σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές, όπου 51 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη 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 τοσιλιζουμάμπης (εύρος, 1-4 δόσεις).

### Ανοσογονικότητα

Μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της τοσιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### 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 δόσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

#### 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, η οποία παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διαδικασίες όπως είναι η ενεργοποίηση των T 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 δοκιμές 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 ενιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 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 δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με COVID-19 με μία δόση τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της RA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές δοκιμές. Στις δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς  $\geq 18$  ετών, με ενεργό RA 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 Δοκιμή I, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Δοκιμές II, III και V, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η 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 Δοκιμή I 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 τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή II, μία διετή δοκιμή με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 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 Δοκιμή III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Δοκιμή IV 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Δοκιμή 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 τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμές, οι ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4). Στη Δοκιμή I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα της τοσιλιζουμάμπης 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 ανοικτής επισήμανσης δοκιμές επέκτασης I-V.

Σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 τον 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 δοκιμές.

Ασθενείς σε δοκιμές I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5 – 6,8 στην έναρξη. 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 δοκιμή II, 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 μία συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών 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).

Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p < 0,0001). Πίνακας 4. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% ασθενών)

Εβδομάδα	Δοκιμή I AMBITION		Δοκιμή II LITHE		Δοκιμή III OPTION		Δοκιμή IV TOWARD		Δοκιμή V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO +MTX X	TCZ 8 mg/ kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg +DMAR D	PBO + DMA RD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
	n =286	n =284	n =398	n =3 93	N=205	n =204	n =803	n =4 13	n =170	n =158
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%** *	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%** *	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										

	Δοκιμή I AMBITION		Δοκιμή II LITHE		Δοκιμή III OPTION		Δοκιμή IV TOWARD		Δοκιμή V RADIATE	
24	28%**	15%	13%***	2%	22%** *	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%*						

ACR - Κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)

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

#### Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Δοκιμή II, 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 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 Δοκιμής II, 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. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Δοκιμή II

	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*
Βαθμολόγηση JSN	0,42	0,12**

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Τοσιλιζουμάμπη

JSN - Στένωση μεσαρθρίου διαστήματος

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

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

Μετά από θεραπεία 1 χρόνου με τοσιλιζουμάμπη και MTX, 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) ( $p \leq 0,001$ ). 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 Ερωτηματολόγιο Λειτουργικής Εκτίμησης της Θεραπείας Χρόνιας Νόσου. Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές του Ερωτηματολογίου Αξιολόγησης Υγείας του Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισήμανσης της Δοκιμής II, 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 τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

### Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή τοσιλιζουμάμπης 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 αδαλιμουμάμπης στη μονοθεραπεία

Η Δοκιμή VI (WA19924), μία διπλά τυφλή δοκιμή 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση τοσιλιζουμάμπης (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης έλαβαν μία υποδόρια ένεση αδαλιμουμάμπης (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w). Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική δράση παρατηρήθηκε υπέρ της τοσιλιζουμάμπης έναντι της αδαλιμουμάμπης 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 δοκιμή VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) n = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) n = 163	Τιμή p <sup>(a)</sup>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο – μέση αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την εβδομάδα 24</b>			
DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-3,3	
Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% ΔΕ)		-1,5 (-1,8, -1,1)	<0,0001
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 24<sup>(β)</sup></b>			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
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

<sup>a</sup> Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της RA, για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα καταληκτικά σημεία συνεχών μεταβλητών.

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

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

TCZ = τοσιλιζουμάμπη  
 ADA = αδαλιμουμάμπη

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στην τοσιλιζουμάμπη και την αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπης 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό δοκιμή 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 την τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης εμφάνισαν πτώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων βαθμού CTC 3 ή 4. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. Πίνακα 1).

#### Πρώιμη PA, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε MTX

Η δοκιμή VII (WA19926), μία δοκιμή 2 ετών με προγραμματισμένη πρωταρχική ανάλυση την εβδομάδα 52 αξιολόγησε 1.162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή πρώιμη PA (μέση διάρκεια θεραπείας ≤6 μήνες). Περίπου 20% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DMARDs άλλη από MTX. Η δοκιμή αυτή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού τοσιλιζουμάμπης ενδοφλεβίως 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/MTX, της μονοθεραπείας τοσιλιζουμάμπης ενδοφλεβίως 8 mg/kg και μονοθεραπείας με MTX 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με τοσιλιζουμάμπη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX. Η ομάδα τοσιλιζουμάμπης 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 MTX σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων των ακτινογραφικών καταληκτικών σημείων. Σε αυτήν τη δοκιμή, οι υφέσεις κατά ACR/EULAR (Boolean και Index) αναλύθηκαν επίσης ως προκαθορισμένα διερευνητικά καταληκτικά σημεία, με υψηλότερες ανταποκρίσεις να παρατηρούνται στις ομάδες της τοσιλιζουμάμπης. Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή VII παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Δοκιμή VII (WA19926) σε ασθενείς με πρώιμη PA χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX

	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	
<b>Πρωτεύον καταληκτικό σημείο</b>					
Ύφεση DAS28					
εβδομάδα 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)

	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	
<b>Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>					
Υφεση DAS 28					
εβδομάδα α 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
εβδομάδα α 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 α 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
<b>Ακτινογραφικά καταληκτικά σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)</b>					
εβδομάδα α 52	mTSS	0,08***	0,26	0,42	1,14
	Βαθμολογία διαβρώσεων	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)
<b>Διερευνητικό καταληκτικό σημείο</b>					
εβδομάδα 24: ACR/EULAR Boolean Υφεση, n (%)		47 (18,4)‡	38 (14,2)	43 (16,7)‡	25 (10,0)
ACR/EULAR Δείκτης Υφεσης, n (%)		73 (28,5)‡	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
εβδομάδα 52: ACR/EULAR Boolean Υφεση, n (%)		59 (25,7)‡	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR Δείκτης Υφεσης, n (%)		83 (36,1)‡	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - τροποποιημένο Total Sharp Score JSN - Στένωση μεσάρθριου διαστήματος

TCZ - τοσιλιζουμάμπη

MTX - μεθοτρεξάτη

ACR - Κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)

Όλες οι συγκρίσεις αποτελεσματικότητας έναντι Εικονικού φαρμάκου + MTX \*\*\*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 αξιολόγηση της θεραπείας κατά της COVID-19) συνεργατική ομαδική δοκιμή σε νοσηλευόμενους ενήλικες που έχουν διαγνωστεί με COVID-19

Η RECOVERY ήταν μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή 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 πιθανολογούμενη 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  $\geq 75$  mg/L) πλήρωσαν τις προϋποθέσεις για μια δεύτερη τυχαιοποίηση για να λάβουν είτε ενδοφλέβια 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 τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας 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 της τοσιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδας 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 της τοσιλιζουμάμπης και της συνήθους φροντίδας, αντίστοιχα. Η διαφορά κινδύνου υπολογίστηκε σε -4,1% (95% CI: -7,0% έως -1,3%), συνεπώς 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 της τοσιλιζουμάμπης + 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 τοσιλιζουμάμπης + 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 με συστηματική NIA

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα*

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στη θεραπεία της ενεργού συστηματικής NIA αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή παράλληλων ομάδων, δύο σκελών, διάρκειας 12 εβδομάδων. Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στη

μελέτη είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μήνες, 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 (MAS) δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς MTX) 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  $\geq 30$  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 NIA. 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 NIA (απόκριση ACR για NIA 30) την εβδομάδα 12 και απουσία πυρετού (καμία καταγραφή θερμοκρασίας  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  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 NIA παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

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

<b>Βαθμός ανταπόκρισης</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη n = 75</b>	<b>Εικονικό φάρμακο n = 37</b>
NIA ACR 30	90,7% <sup>1</sup>	24,3%
NIA ACR 50	85,3% <sup>1</sup>	10,8%
NIA ACR 70	70,7% <sup>1</sup>	8,1%
NIA ACR 90	37,3% <sup>1</sup>	5,4%

<sup>1</sup> $p < 0,0001$ , τοσιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου

#### *Επίδραση στις συστηματικές εκδηλώσεις*

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ποσοστό 85% αυτών που είχαν πυρετό εξαιτίας της συστηματικής NIA κατά την έναρξη της θεραπείας δεν εμφάνισαν πυρετό (καμία καταγραφή θερμοκρασίας  $\geq 37,5^\circ\text{C}$  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 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 NIA επιτράπη 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 νόσου κατά 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 του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 44, διατηρώντας τις ανταποκρίσεις NIA 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  $\geq 0,13$ ) 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 ( $p < 0,0001$ ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός με πολυαρθρική ΝΙΑ

##### *Κλινική αποτελεσματικότητα*

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης εκτιμήθηκε στην τριών σκελών Δοκιμή WA19977, η οποία περιελάμβανε μια ανοικτής επισήμανσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΝΙΑ). Το Μέρος I 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 ανοικτής επισήμανσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος I, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg έλαβαν τοσιλιζουμάμπη στα 8 mg/kg ενδοφλεβίως 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 ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν το Μέρος I της δοκιμής και πέτυχαν τουλάχιστον ανταπόκριση ACR30 για ΝΙΑ στην εβδομάδα 16 συγκριτικά με την αρχική τιμή ήταν κατάλληλοι να ενταχθούν στην τυφλοποιημένη περίοδο απόσυρσης (Μέρος II) της δοκιμής. 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 MTX και την ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών. Ο κάθε ασθενής συνέχισε στο Μέρος II της δοκιμής 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 I).

##### *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 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 II ή οι οποίοι αποσύρθηκαν 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 ΝΙΑ ή υψηλότερη.

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

<b>Ποσοστό ανταπόκρισης</b>	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 έναντι 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 την 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 NIA και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για NIA στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II δοκιμής)*

	Εικονικό φάρμακο		Σύνολο TCZ	
	Ναι (23)	Όχι (58)	Ναι (27)	Όχι (55)
<b>Χρήση βιολογικού παράγοντα</b>				
Έξαρση ACR30 για NIA	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
Ανταπόκριση ACR30 για NIA	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
Ανταπόκριση ACR50 για NIA	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
Ανταπόκριση ACR70 για NIA	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
Ανταπόκριση ACR90 για NIA	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

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 της τοσιλιζουμάμπης για τη θεραπεία του CRS αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές των θεραπειών με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χμιαρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα) (tisagenlecleucel και axicabtagene ciloleucel) 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 tisagenlecleucel 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 τοσιλιζουμάμπης ήταν 3 ημέρες (εύρος, 0-18 ημέρες). Η αποκατάσταση του CRS ορίστηκε ως έλλειψη πυρετού και χωρίς αγγειοσπαστικά για τουλάχιστον 24 ώρες. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι αν το CRS αποκαθίσταντο εντός 14 ημερών από την πρώτη δόση τοσιλιζουμάμπης, εάν χρειάζονταν όχι περισσότερες από 2 δόσεις 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 δοκιμών με την τοσιλιζουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που σχετίζεται με τη θεραπεία με CAR T κύτταρα.

### COVID-19

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Ασθενείς με PA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με PA και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπης χορηγούμενα υποδόρια είτε μία φορά την εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD) υπολογίστηκαν για δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC) =  $38.000 \pm 13.000$  h  $\mu$ g/mL, ελάχιστη συγκέντρωση ( $C_{min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$   $\mu$ g/mL και μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50,4$   $\mu$ g/mL. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC και  $C_{max}$  ήταν μικροί, 1,32 και 1,09 αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης ήταν υψηλότεροι για την  $C_{min}$  (2,49) γεγονός που αναμενόταν βάσει της συνεισφοράς της μη-γραμμικής κάθαρσης σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε μετά από την πρώτη χορήγηση για τη  $C_{max}$  και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και  $C_{min}$  αντίστοιχα. Οι AUC της τοσιλιζουμάμπης, οι  $C_{min}$  και  $C_{max}$  αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος  $\geq 100$  kg, η προβλέψιμη μέση ( $\pm$  SD) σταθεροποιημένης κατάστασης AUC, οι  $C_{min}$  and  $C_{max}$  της τοσιλιζουμάμπης ήταν  $50.000 \pm 16.800$   $\mu$ g $\cdot$ h/mL,  $24,4 \pm 17,5$   $\mu$ g/mL, και  $226 \pm 50,3$   $\mu$ g/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 της τοσιλιζουμάμπης, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με  $> 800$  mg τοσιλιζουμάμπης. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις της τοσιλιζουμάμπης να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ασθενείς με COVID-19

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης χαρακτηρίστηκε χρησιμοποιώντας μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού μιας βάσης δεδομένων που αποτελείται από 380 ενήλικες ασθενείς με COVID-19 στη Δοκιμή WA42380 (COVACTA) και τη Δοκιμή CA42481 (MARIPOSA) που έλαβαν θεραπεία με μία εφάπαξ έγχυση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή δύο εγχύσεις διαχωρισμένες κατά τουλάχιστον 8 ώρες. Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενη μέση τιμή + SD) υπολογίστηκαν για μία δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg: περιοχή κάτω από την καμπύλη για 28 ημέρες (AUC<sub>0-28</sub>) =  $18.312$  (5.184) ώρα $\cdot$ μg/mL, συγκέντρωση την Ημέρα 28 ( $C_{day28}$ ) =  $0,934$  (1,93)  $\mu$ g/mL και μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) =  $154$  (34,9)  $\mu$ g/mL. Οι AUC<sub>0-28</sub>,  $C_{day28}$  και  $C_{max}$ , μετά από δύο δόσεις τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg διαχωρισμένες κατά 8 ώρες, υπολογίστηκαν επίσης (προβλεπόμενη μέση τιμή  $\pm$  SD):  $42.240$  (11.520) ώρα  $\times$   $\mu$ g/mL και  $8,94$  (8,5)  $\mu$ g/mL, και  $296$  (64,7)  $\mu$ g/mL αντίστοιχα.

### Κατανομή

Στους ασθενείς με PA, 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, η 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 PA, 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 της τοσιλιζουμάμπης. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Σε ασθενείς με PA, ο χρόνος  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, ο δραστικός  $t_{1/2}$  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 ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg.

### Γραμμικότητα

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

### Ειδικό πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης. 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  $\geq 50$  mL/min βάσει του τύπου Cockcroft-Gault) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

#### *Ηλικία, 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 τοσιλιζουμάμπης.

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

#### *Ασθενείς με συστηματική NIA*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων που αποτελείται από 140 ασθενείς με συστηματική NIA που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με

σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς με σωματικό βάρος  $< 30$  kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 162 mg υποδορίως κάθε 10 ημέρες ή κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 11. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	8 mg/kg Q2W $\geq 30$ kg	12 mg/kg Q2W κάτω από 30 kg
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	1,42	1,37
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	3,20	3,41
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	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  $\geq 30$  kg).

Σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ, 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 της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ είναι έως και 16 ημέρες για τις δύο κατηγορίες σωματικού βάρους (8 mg/kg για σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg ή 12 mg/kg για σωματικό βάρος  $< 30$  kg) την εβδομάδα 12.

#### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκαν από μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg).

Πίνακας 12. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	8 mg/kg Q4W $\geq 30$ kg	10 mg/kg Q4W κάτω από 30 kg
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	183 $\pm$ 42,3	168 $\pm$ 24,8
C <sub>trough</sub> (μg/mL)	6,55 $\pm$ 7,93	1,47 $\pm$ 2,44
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	42,2 $\pm$ 13,4	31,6 $\pm$ 7,84
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	1,04	1,01
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	2,22	1,43
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	1,16	1,05

\*τ = 4 εβδομάδες για ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα

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

Ο χρόνος ημιζωής της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ 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 δοκιμές φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Δεν πραγματοποιήθηκαν δοκιμές καρκινογένεσης καθώς 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 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 δοκιμή 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 δοκιμή χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς 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 × 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 επίμυς. Ειδικότερα, δεν υπήρξε βλάβη της σκελετικής ανάπτυξης, της λειτουργίας του ανοσοποιητικού και της σεξουαλικής ωρίμανσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος Εκδόχων**

Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80 (E 433)  
Διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο,  
Διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο,  
Φωσφορικό οξύ, συμπυκνωμένο (για ρύθμιση pH),  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH),  
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

24 μήνες: 80 mg/4 mL

30 μήνες: 200 mg/10 mL

30 μήνες: 400 mg/20 mL

#### Αραιωμένο προϊόν

Μετά την αραιώση, το έτοιμο διάλυμα για έγχυση διατηρείται φυσικά και χημικά σταθερό σε ενέσιμο διάλυμα 9 mg/mL (0,9%) χλωριούχου νατρίου. Μπορεί να διατηρηθεί για 50 ώρες στους 30°C και για έως και 4 εβδομάδες 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 αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη 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 μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Tugory παρέχεται σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα (ελαστικού βουτυλίου) που περιέχει 4 mL, 10 mL ή 20 mL πυκνού διαλύματος. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

#### Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων ή την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε μια αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για να προετοιμάσετε το προϊόν.

Για χορήγηση με έγχυση, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σάκοι έγχυσης PVC χωρίς *di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP-free)* ή μη-PVC σάκοι (πιστοποιημένοι ως DEHP-free, όπως πολυπροπυλενίου ή πολυαιθυλενίου).

#### *Ενήλικες με PA, ασθενείς με CRS (≥30 kg) και ασθενείς με COVID-19*

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### Ασθενείς με συστηματική, πολυαρθρική NIA και CRS $\geq$ 30 kg

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

#### Ασθενείς με συστηματική NIA και CRS <30 kg

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

#### Ασθενείς με πολυαρθρική NIA <30 kg

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

Το Tugory προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ουγγαρία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyogy 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης σε 0,9 mL.

Η τοσιλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1).

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε σύριγγα 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,27 mg (0,3 mg/mL) πολυσορβικού 80.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση) σε προγεμισμένη σύριγγα.

Αχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα με pH 5,8 – 6,2 και ωσμωγραμμομοριακότητα 240 – 360 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

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

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX.
- 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 Tyogy μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

Έχει αποδειχθεί ότι η τοσιλιζουμάμπη μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετράται με ακτινογραφία, και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Tyogy ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής ΝΙΑ σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης. Το Tyogy μπορεί

να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με MTX δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

#### Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Tuyoγy, σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για τη θεραπεία της νεανικής ιδιοπαθούς πολυαρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ, ρευματοειδούς παράγοντα θετικής ή αρνητικής και εκτεταμένης ολιγοαρθρίτιδας) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Το Tuyoγy μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

#### Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το Tuyoγy ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΓΚΑ σε ενήλικες ασθενείς.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης χορηγείται με PFS+NSD μιας χρήσης (προγεμισμένη σύριγγα και συσκευή με ασφάλεια βελόνας). Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών της υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και / ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας. 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 υποδόρια χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tuyoγy πρέπει να δοθεί η Κάρτα Ασθενούς.

Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα του 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

##### *Ασθενείς με 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 τοσιλιζουμάμπης σε σκεύασμα τοσιλιζουμάμπης 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 λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

##### *Ασθενείς με ΓΚΑ*

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. παράγραφο 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.

*Ασθενείς με PA και ΓΚΑ*

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

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 × Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	<p>Τροποποιήστε τη δόση των συγχορηγούμενων DMARD (PA) ή των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων (ΓΚΑ), εφόσον κρίνεται σκόπιμο.</p> <p>Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, μειώστε τη συχνότητα χορήγησης της δόσης της τοσιλιζουμάμπης σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί.</p> <p>Επανεναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.</p>
> 3 έως 5 × ULN	<p>Διακόψτε τη δόση της θεραπείας μέχρι &lt;3 × ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για &gt;1 έως 3 × ULN.</p> <p>Για εμμένουσες αυξήσεις &gt; 3 × ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.</p>
> 5 × ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από  $2 \times 10^9/L$

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$ )	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	<p>Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Όταν ο ANC αυξηθεί σε <math>&gt;1 \times 10^9/L</math>, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.</p>
ANC <0,5	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^3/\mu L$ )	Αντιμετώπιση
50 έως 100	<p>Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.</p> <p>Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε <math>&gt;100 \times 10^3/\mu L</math>, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.</p>

<50

Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

### *Ασθενείς με PA και ΓΚΑ*

#### Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης, 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. Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

##### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

##### *Παιδιατρικοί ασθενείς*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 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. Η τοσιλιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη.

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

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 την τοσιλιζουμάμπη υποδορίως.

#### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

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.

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της συγχρησιμοποιούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης 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 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/AST ομαλοποιηθούν.
> 3 × ULN έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακοπή δόσης τοσιλιζουμάμπης μέχρι <3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN.
> 5 × ULN	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα × 10 <sup>9</sup> /L)	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × 10 <sup>9</sup> /L επανέναρξη θεραπείας.
ANC <0,5	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα × 10 <sup>3</sup> /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 × 10 <sup>3</sup> /μL, επανέναρξη της θεραπείας
<50	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής NIA ή πολυαρθρικής NIA δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

#### Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με συστηματική NIA παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης 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 πολυαρθρική NIA παραλείψει μία υποδόρια ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό.

#### Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, εάν ο ιατρός 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 Tuoyoy 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**

Το υποδόριο σκεύασμα Tuoyoy δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα Tuoyoy δεν προορίζεται να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική NIA 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.

### Όλες οι ενδείξεις

#### *Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξη του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ.) εκκολπωματίτιδα, διαβήτη 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 η τοσιλιζουμάμπη δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της τοσιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και γονείς / κηδεμόνες ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, 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 (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη. Οι ασθενείς με λανθάνουσα TB πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη TB, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### *Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές δοκιμές της τοσιλιζουμάμπης, 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 την τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 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 την 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 την τοσιλιζουμάμπη, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη αγωγή και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η θεραπεία.

### *Ενεργή ηπατική νόσος και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας 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 δυναμικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με την 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 την τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη ALT ή AST  $> 1,5 \times \text{ULN}$  πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST  $> 5 \times \text{ULN}$ , δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, τα ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST  $> 3 - 5 \times \text{ULN}$ , η αγωγή με θα πρέπει να διακοπεί.

### *Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX (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 προηγουμένως θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται η έναρξη εάν ο ANC είναι κάτω από  $2 \times 10^9/\text{L}$ . Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται η έναρξη θεραπείας με Tuyoγ σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμός αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC  $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$  ή αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

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 την τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με RA 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 ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ, 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 λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) 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. 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 την 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. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για την αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης κακοήθειας μετά από έκθεση στην τοσιλιζουμάμπη. Οι μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

#### *Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο 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. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας 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 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 της τοσιλιζουμάμπης μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ΡΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

#### Ασθενείς με ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων υποτροπών καθώς η αποτελεσματικότητά 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.

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

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, η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού MAS.

#### *Πολυσορβικά*

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,27 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα 162 mg/0,9 mL, που αντιστοιχούν σε 0,3 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ασθενείς με γνωστές αλλεργίες.

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

Δοκιμές αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 MTX, των ΜΣΑΦ ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με ΓΚΑ, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στην 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.

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

Σε μια δοκιμή σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα της σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57 % μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπης, 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, rhenprocoumon, 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 ( $t_{1/2}$ ), η επίδραση της τοσιλιζουμάμπης 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

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

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε εγκύους. Μία δοκιμή 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 Tygory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση της τοσιλιζουμάμπης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Tygory, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

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

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στην τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε δοκιμές της PA ενηλίκων (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από δοκιμές ΓΚΑ (n=149), πολυαρθρικής ΝΙΑ (n=240) και συστηματικής ΝΙΑ (n=112). Το προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

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

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

### Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοσιλιζουμάμπης στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργάνου συστήματος (SOC) κατά MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

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

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τον προτιμώμενο όρο				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) <sup>1,2,3</sup>	
Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπερχοληστερολαιμία*		Υπερτριγλυκεριδαμία		
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 στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Ηπατοχολικές διαταραχές				Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο, Ηπατίτιδα, Ίκτερος,	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>3</sup>	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τον προτιμώμενο όρο				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση στη θέση ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντίδραση Υπερευαισθησίας,			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

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

<sup>1</sup> Βλ. Παράγραφο 4.3

<sup>2</sup> Βλ. Παράγραφο 4.4

<sup>3</sup> 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 στην τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

##### Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης στη PA περιλαμβάνει μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική δοκιμή, SC-I. Η SC-I ήταν μια δοκιμή μη κατωτερότητας που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης 162 mg χορηγούμενου κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με PA. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για την υποδορίως χορηγούμενη τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (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 στη θέση 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 τοσιλιζουμάμπης 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 της θεραπείας.

##### Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  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  $1 \times 10^9/L$  και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

##### Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε  $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

#### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

#### Λιπιδικές παράμετροι

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

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Λοιμώξεις

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

#### Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (ISRs)

Στην δοκιμή υποδόριας χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2 % (21/51) των ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα εμφάνισαν ISRs με την υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Οι πιο συχνές ISRs ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στο σημείο της 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 δοκιμή υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/\text{L}$  παρατηρήθηκε στο 23,5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Αύξηση σε ALT ή AST σε  $\geq 3 \times \text{ULN}$  εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη, αντίστοιχα.

#### Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοικτής επισήμανσης δοκιμή 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  $\geq 130 \text{ mg/dL}$  και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε  $\geq 200 \text{ mg/dL}$  οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δοκιμής, αντίστοιχα.

#### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στην τοσιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 184,4 ασθενο-έτη για ενδοφλέβια χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση τοσιλιζουμάμπης. Γενικά, το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της τοσιλιζουμάμπης με εξαίρεση τις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ εμφάνισαν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

### Λοιμώξεις

Στη δοκιμή της υποδόριας χορήγησης της τοσιλιζουμάμπης, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν υποδόρια τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

### Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ εμφάνισε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης 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.

### Εργαστηριακές ανωμαλίες

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times ULN$  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  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

### Λιπιδικές παράμετροι

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

### Ασθενείς με ΓΚΑ

Η ασφάλεια της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε μία δοκιμή Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με ΓΚΑ. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στην τοσιλιζουμάμπη ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνιαία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη ήταν σύμφωνο με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης (βλ. Πίνακα 1).

### Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα της εβδομαδιαίας τοσιλιζουμάμπης (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 της εβδομαδιαίας υποδόριας τοσιλιζουμάμπης, 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 έχριζε διακοπής της θεραπείας.

### Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας τοσιλιζουμάμπης. 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 της τοσιλιζουμάμπης, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$  χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  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 της τοσιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδες και καμία αύξηση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 26 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην AST  $> 3 \text{ ULN}$  σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

### Λιπιδαιμικές παράμετροι

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

#### Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε 5 διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III και στην περίοδο επέκτασης τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο συνολικός πληθυσμός ελέγχου περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς από τις διπλά τυφλές φάσεις κάθε βασικής δοκιμής από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα ή μέχρι τα δύο χρόνια. Η περίοδος ελέγχου σε 4 από τις δοκιμές ήταν 6 μήνες και σε 1 δοκιμή ήταν έως 2 έτη. Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές 774 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg σε συνδυασμό με MTX / άλλα DMARDs και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των δοκιμών. 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.

#### Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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.

Στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

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 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 θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, 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 τοσιλιζουμάμπης συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν 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). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4 009 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 την τοσιλιζουμάμπη αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4.009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοικτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης της τοσιλιζουμάμπης (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).

#### Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν  $ANC < 1 \times 10^9/L$  παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από  $0,5 \times 10^9/L$  αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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  $>3 \times \text{ULN}$  σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυναμικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/AST  $>5 \times \text{ULN}$  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 τοσιλιζουμάμπης συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης  $> 1$  έως  $2 \times \text{ULN}$  και το 0,4% είχε αύξηση  $> 2 \times \text{ULN}$ .

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  $\geq 6,2 \text{ mmol/L}$ , με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως  $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$ . Οι αυξήσεις των λιπιδικών 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.

### Δερματικές αντιδράσεις

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

### Ανοσογονικότητα

Μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της τοσιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό 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 που 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 Tycogry είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

#### Μηχανισμός δράσης

Η τοσιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η 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 T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T 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 δοκιμές της PA με την τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A 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 η τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της επιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, οι μειώσεις στα επίπεδα της CRP εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών εμφανίστηκαν ήδη από την εβδομάδα 2, ενώ διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στην κλινική δοκιμή 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 PA και ΓΚΑ επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

## Υποδόρια χρήση

### Ασθενείς με PA

#### *Κλινική αποτελεσματικότητα*

Η αποτελεσματικότητα της υποδόρια χορηγήθειας τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές δοκιμές. Για τη Δοκιμή I (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) 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 DMARDs ως βασική θεραπεία. Για τη Δοκιμή II (SC-II), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό PA 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 Δοκιμή SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων 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 τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της Δοκιμής SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

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

	SC-I <sup>a</sup>	
	162 mg SC TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD n = 558	8 mg/kg IV 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)	

DMARD = αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη δοκιμή 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 αμφοτέρωτα 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 ανταπόκριση

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

Στη Δοκιμή 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 ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

Στη Δοκιμή SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % και ACR70 19,7 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια 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 Δοκιμή 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  $\geq 0,3$  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 δοκιμή 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  $\geq 0,3$  μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας θεραπείας 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 τοσιλιζουμάμπης (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Υποδόρια χρήση

## Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή, διάρκειας 52 εβδομάδων, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης της τοσιλιζουμάμπης 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  $\geq 30$  kg (n = 26) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα (QW) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπης 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 στη θεραπεία και οι 25 (49%) λάμβαναν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη και άλλαξαν σε υποδόρια τοσιλιζουμάμπη κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα έδειξαν ότι η υποδόρια τοσιλιζουμάμπη 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 την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και  $\geq 30$  kg).

### Υποδόρια χρήση

#### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

### Κλινική αποτελεσματικότητα

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

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

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος  $\geq 30$  kg αντίστοιχα, παρέχουν ΦΚ έκθεση και ΦΔ αποκρίσεις για την υποστήριξη εκβάσεων αποτελεσματικότητας και ασφαλείας, παρόμοιων με εκείνες που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, έδειξαν ότι η υποδόρια τοσιλιζουμάμπη βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους πρωτοθεραπευόμενους με τη θεραπεία ασθενείς και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και  $\geq 30$  kg).

### Υποδόρια χρήση

#### Ασθενείς με ΓΚΑ

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η δοκιμή WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή ανωτερότητας φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΓΚΑ.

Διακόσιοι πενήντα ένας (251) ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα ΓΚΑ εντάχθηκαν και συμπεριελήφθησαν σε ένα από τα τέσσερα σκέλη θεραπείας. Η δοκιμή 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 πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις της τοσιλιζουμάμπης (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 της τοσιλιζουμάμπης (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 Δοκιμή WA28119*

	<b>Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 50</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 51</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 100</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 49</b>
<b>Διάρκεια (ημέρες)</b>				
Μέσος όρος (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

SC = υποδόρια

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 την 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 η 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 της τοσιλιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με την 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 γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 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 της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες της τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή WA28119

	<b>Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 50</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 51</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 100</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 49</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>				
***Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπης 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%*	39,06%*
			(18,00, 66,00)	(12,46, 65,66)
<b>Κύριο δευτερέον καταληκτικό σημείο</b>				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +52)				
Ανταποκριθέντες στην εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά	N/A	N/A	38,35%*	35,41%**

	<b>Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 50</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 51</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 100</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 49</b>
(99,5% ΔΕ)			(17,89, 58,81)	(10,41, 60,41)
<b>Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου+26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου+52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)</i>				
<i>διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26<sup>2</sup>)</i>	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
<i>διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
<b>Διερευνητικό καταληκτικό σημείο</b>				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52 <sup>§</sup>				
Μέσος (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

Υφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

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

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

<sup>2</sup> οι τιμές p καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

<sup>§</sup> δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

SC = Υποδορίως

### Αποτελέσματα ποιότητας ζωής

Στη Δοκιμή 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 την τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για την 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

*Ασθενείς με PA*

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της PA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς  $\geq 18$  ετών, με ενεργό PA 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 Δοκιμή I, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Δοκιμές II, III και V, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η 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 Δοκιμή I 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 τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή II, μία διετή δοκιμή με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 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 Δοκιμή III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Δοκιμή IV 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Δοκιμή 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 τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμές, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Δοκιμή I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα της τοσιλιζουμάμπης 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 ανοικτής επισήμανσης δοκιμές 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 δοκιμές 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 Δοκιμή II, 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 μία συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών 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).

Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p < 0,0001).

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

	Δοκιμή I AMBITION		Δοκιμή II LITHE		Δοκιμή III OPTION		Δοκιμή IV TOWARD		Δοκιμή V RADIATE	
εβδομάδα	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
	286	284								
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										
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 MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

#### Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Δοκιμή II, 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 παράταση της Δοκιμής II, 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 βαθμολογία 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 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Δοκιμή II

	<b>PBO + MTX (+ TCZ από την εβδομάδα 24) 393</b>	<b>TCZ 8 mg/kg + MTX 398</b>
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

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

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

Μετά από 1 έτος θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν MTX, 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 ( $n=290$ ) ( $p \leq 0,001$ ). 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 (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας του δείκτη αναπηρίας - 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 Δοκιμής II, 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 τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

#### Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με την 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 αδαλιμουμάμπης σε συνθήκες μονοθεραπείας

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

Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ της τοσιλιζουμάμπης έναντι της αδαλιμουμάμπης 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 δοκιμή VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) n = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) n = 163	Τιμή p <sup>(a)</sup>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24</b>			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 24<sup>(β)</sup></b>			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
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

<sup>a</sup> Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία..

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

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

ADA = αδαλιμουμάμπη

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στην τοσιλιζουμάμπη και την αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπη 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπης 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό δοκιμή 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 την τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς

στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2<sup>ου</sup> 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 της τοσιλιζουμάμπης και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. Πίνακα 1).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοσιλιζουμάμπης δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις της τοσιλιζουμάμπης στον ορό, η ημιζωή της τοσιλιζουμάμπης 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.

### Ενδοφλέβια χρήση

#### *Ασθενείς με PA*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπης χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης =  $38.000 \pm 13.000 \text{ h} \times \mu\text{g/mL}$ , κατώτατη συγκέντρωση ( $C_{\min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/mL}$  και μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{\max}$ ) =  $182 \pm 50,4 \mu\text{g/mL}$ , και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και  $C_{\max}$  ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την  $C_{\min}$  (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  $C_{\max}$  και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και  $C_{\min}$  αντίστοιχα. Οι AUC,  $C_{\min}$  και  $C_{\max}$  του tocilizuma βαυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος  $\geq 100 \text{ kg}$ , η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$  SD) AUC,  $C_{\min}$  και  $C_{\max}$  της τοσιλιζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν  $50.000 \pm 16.800 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$ ,  $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/mL}$ , και  $226 \pm 50,3 \mu\text{g/mL}$ , 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 την τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδειχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με  $>800 \text{ mg}$  τοσιλιζουμάμπης. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Στους ασθενείς με PA, 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, η τοσιλιζουμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης 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 παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

Ο χρόνος  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική  $t_{1/2}$  μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

#### Γραμμικότητα

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

#### Υποδόρια χρήση Ασθενείς με PA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με PA, 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 της τοσιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$ SD)  $AUC_{1εβδομάδας}$ ,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης της τοσιλιζουμάμπης ήταν  $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$  και  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$ , αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$  ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$ .

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$ SD)  $AUC_{2εβδομάδες}$ ,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης της τοσιλιζουμάμπης ήταν  $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$  και  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$ , αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$  ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και  $C_{min}$ , και μετά από 10 εβδομάδες για τη  $C_{max}$ .

#### Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η  $t_{max}$  που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοσιλιζουμάμπης 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 13 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με PA σε σταθερή κατάσταση.

#### Υποδόρια χρήση

##### Συστηματική NIA

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 162 mg υποδορίως 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 της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη της τοσιλιζουμάμπης υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

*Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα*

ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	162 mg QW $\geq$ 30 kg	162 mg Q2W κάτω από 30 kg
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	3,66	1,88
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	4,39	3,21
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub><math>\tau</math></sub> *	4,28	2,27

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

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

#### Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ, 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 συστηματική ΝΙΑ. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση.

#### Υποδόρια χρήση

##### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq$ 30 kg), 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq$ 30 kg) ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ*

ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	162 mg Q2W $\geq$ 30 kg	162 mg Q3W κάτω των 30 kg
-------------------------------	-------------------------	---------------------------

C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	29,4 ± 13,5	75,5 ± 24,1
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	11,8 ± 7,08	18,4 ± 12,9
C <sub>μέση τιμή</sub> (μg/mL)	21,7 ± 10,4	45,5 ± 19,8
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	1,72	1,32
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	3,58	2,08
Συσσώρευση C <sub>μέση τιμή</sub> ή AUC <sub>τ</sub> *	2,04	1,46

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

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

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, 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.

#### Αποβολή

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ 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  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg υποδορίως Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς ≥30 kg (162 mg υποδορίως Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, η τοσιλιζουμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της 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 τοσιλιζουμάμπης. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

#### Ασθενείς με ΓΚΑ

##### Υποδόρια χρήση

Οι ΦΚ ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΓΚΑ προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου ΦΚ 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 ΦΚ 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 τη υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

	<b>Υποδόριο</b>
--	-----------------

ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	2,18	8,88
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	5,61	9,59
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

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

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση της τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση της τοσιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC<sub>τ</sub>) 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% της τοσιλιζουμάμπης σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της PA. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις φαρμακοδυναμικές 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 C<sub>avg</sub> 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 C<sub>avg</sub> 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 t<sub>1/2</sub> απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T<sub>max</sub> ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση της τοσιλιζουμάμπης και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση της τοσιλιζουμάμπης 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 συνολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης 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, η αποτελεσματική t<sub>1/2</sub> της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική t<sub>1/2</sub> των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης. Οι περισσότεροι ασθενείς στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού στις μελέτες της PA 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 της τοσιλιζουμάμπης.

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

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

#### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

#### *Ηλικία, φύλο και εθνικότητα*

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με PA και ΓΚΑ έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

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 της τοσιλιζουμάμπης 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 τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές δοκιμές φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν δοκιμές καρκινογένεσης καθώς 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 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 δοκιμή 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 δοκιμή χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης 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 × 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 την τοσιλιζουμάμπη.

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

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης 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-βαλίνη,  
L-μεθιονίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433),  
Φωσφορικό οξύ, συμπυκνωμένο (για ρύθμιση pH)  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH)  
Υδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 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 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

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

Η ημερομηνία και η ώρα αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφονται στο κουτί. Απορρίψτε τη σύριγγα εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 2 εβδομάδες. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε την προγεμισμένη σύριγγα.

### **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 (ελαστομερής σφραγίδα με κάλυμμα πολυπροπυλενίου) και πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βουτυλίου με επένδυση φθοριοηθιλικής).

Μεγέθη συσκευασίας 4 προγεμισμένων συριγγών και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το Tuogoy παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, τοποθετημένη σε συσκευή ασφάλειας 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 25 έως 30 λεπτά πριν από την ένεση. 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 φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιείται εντός 5 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίψετε 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 απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

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

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Tuogoy 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**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ουγγαρία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **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

Tyogy 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης σε 0,9 mL.

Η τοσιλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωποποιημένο, αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα της υποκατηγορίας της ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1).

### Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,27 mg (0,3 mg/mL) πολυσορβικού 80.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Αχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό διάλυμα με pH 5,8 – 6,2 και ωσμωγραμμομοριακότητα 240 – 360 mOsm/kg.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

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

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX.
- 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 Tyogy μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

Έχει αποδειχθεί ότι η τοσιλιζουμάμπη μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης, όπως μετράται με ακτινογραφία, και βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

#### Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)

Το Tyogy ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού συστηματικής ΝΙΑ σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης (βλ. παράγραφο 4.2).

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

#### Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

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

Το Tyogy μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η συνέχιση της θεραπείας με MTX δεν είναι κατάλληλη.

#### Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

Το Tyogy ενδείκνυται για τη θεραπεία της ΓΚΑ σε ενήλικες ασθενείς.

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης χορηγείται με μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή/και της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος 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 υποδόρια χορήγηση, θα πρέπει να λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους τη στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Tyogy πρέπει να δοθεί η Κάρτα Ασθενούς.

Η καταλληλότητα του ασθενούς ή του γονέα/κηδεμόνα του 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

##### *Ασθενείς με 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 τοσιλιζουμάμπης σε σκεύασμα τοσιλιζουμάμπης 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 λάβουν την πρώτη υποδόρια δόση τους αντί της επόμενης προγραμματισμένης ενδοφλέβιας δόσης υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας.

#### Ασθενείς με ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των οξείων υποτροπών (βλ. παράγραφο 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.

#### Ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ

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

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 × Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποιήστε τη δόση των συγχρηγούμενων 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 της τοσιλιζουμάμπης σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί.  Επανάραξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
> 3 έως 5 × ULN	Διακόψτε τη δόση της θεραπείας μέχρι < 3 × ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 × ULN.  Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 × ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
> 5 × ULN	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται η έναρξη εάν ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι κάτω από  $2 \times 10^9/L$ .

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$ )	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί σε $>1 \times 10^9/L$ , συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση ανά εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
ANC <0,5	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα × 10 <sup>3</sup> /μL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε >100 × 10 <sup>3</sup> /μL, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
<50	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.

#### *Ασθενείς με PA και ΓΚΑ*

##### Παραλειπόμενη δόση

Εάν ο ασθενής παραλείπει μία υποδόρια εβδομαδιαία ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 παραλείπει μία υποδόρια ένεση τοσιλιζουμάμπης, 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 > 65 ετών.

###### *Νεφρική δυσλειτουργία*

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

###### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Συνεπώς, δεν μπορούν να δοθούν δοσολογικές συστάσεις.

###### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 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. Η τοσιλιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη.

###### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω του 12 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.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 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 η τοσιλιζουμάμπη υποδορίως.

###### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 12 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 συσκευή τύπου πένας δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας <12 ετών.

#### Ασθενείς με συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της συγχωρηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοσιλιζουμάμπης να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης 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 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή τοσιλιζουμάμπης έως ότου η ALT/ η AST ομαλοποιηθούν.
> 3 × ULN έως 5 × ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο.  Διακοπή δόσης τοσιλιζουμάμπης μέχρι <3 × ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για >1 έως 3 × ULN.
> 5 × ULN	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα × 10 <sup>9</sup> /L)	Αντιμετώπιση
ANC >1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης.  Όταν ο ANC αυξηθεί >1 × 10 <sup>9</sup> /L επανέναρξη θεραπείας.
ANC <0,5	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα × 10 <sup>3</sup> /μL)	Αντιμετώπιση
---	--------------

50 έως 100	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακόψτε τη δόση της τοσιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί $>100 \times 10^3/\mu\text{L}$ επανέναρξη της θεραπείας.
<50	Διακοπή τοσιλιζουμάμπης.  Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της συχνότητας των δόσεων της τοσιλιζουμάμπης εξαιτίας μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής NIA ή πολυαρθρικής NIA δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

#### Παραλειπόμενη δόση

Εάν ένας ασθενής με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα παραλείψει την υποδόρια εβδομαδιαία ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης 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 πολυαρθρική NIA παραλείψει μία υποδόρια ένεση της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα άνω των 7 ημερών από την προγραμματισμένη δόση ή δεν είναι σίγουρος για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσει την ένεση του, θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον γιατρό ή το φαρμακοποιό.

#### Τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για υποδόρια χρήση.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την ένεση με τοσιλιζουμάμπη, εάν ο γιατρός τους κρίνει ότι αυτό είναι κατάλληλο. Το συνολικό περιεχόμενο (0,9 mL) της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας 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 συσκευή τύπου πέννας δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Tuyoqy σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 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 Tuoyoq δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα Tuoyoq δεν προορίζεται να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ 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.

##### Όλες οι ενδείξεις

###### *Λοιμώξεις*

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης 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 αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. εκκολπωματίτιδα, διαβήτη 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 η τοσιλιζουμάμπη δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της τοσιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ, οδηγίες άμεσης επικοινωνίας με τον επαγγελματία υγείας τους 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 (TB) πριν από την έναρξη της αγωγής με τοσιλιζουμάμπη. Οι ασθενείς με λανθάνουσα TB πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής. Υπενθυμίζεται στους συνταγογράφους ιατρούς ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δοκιμασία δερματικής φυματίνης και στις αιματολογικές εξετάσεις της ιντερφερόνης-γάμμα για τη φυματίωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι είναι σοβαρά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

Οι ασθενείς και οι γονείς/κηδεμόνες ασθενών με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ 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 αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

###### *Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων*

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ίός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Σε κλινικές δοκιμές της τοσιλιζουμάμπης, 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 τοσιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν 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 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 την 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 τοσιλιζουμάμπη, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η αγωγή.

#### *Ενεργή ηπατική νόσος και έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σχετίζεται με αυξήσεις των τρανσαμινασών, επομένως η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας 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 φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με τοσιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

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

Η έναρξη της αγωγής σε ασθενείς με αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $> 1,5 \times \text{ULN}$  πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST  $> 5 \times \text{ULN}$ , δεν συνιστάται η χορήγηση της αγωγής.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ, τα 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, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοσιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST  $> 3 - 5 \times \text{ULN}$ , η αγωγή με θα πρέπει να διακοπεί.

#### *Αιματολογικές διαταραχές*

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με MTX (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 λάβει προηγουμένως θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται η έναρξη εάν ο ANC είναι κάτω από  $2 \times 10^9/L$ . Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu L$ ). Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που εμφανίζουν  $ANC < 0,5 \times 10^9/L$  ή αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^3/\mu L$ .

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 την τοσιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με PA και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (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 ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων, βλ. παράγραφο 4.2.

Σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα και πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, 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 λιποπρωτεΐνης (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) 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. 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 την τοσιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

#### *Κακοήθεια*

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με PA. Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης επίπτωσης της κακοήθειας μετά από την έκθεση στην τοσιλιζουμάμπη. Οι αξιολογήσεις της μακροχρόνιας ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

#### *Εμβολιασμοί*

Τα εμβόλια με ζώντες ιούς και τα εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με τοσιλιζουμάμπη, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μία τυχαίοποιημένη δοκιμή ανοικτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με PA υπό θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη και MTX ήταν ικανοί να αναπτύξουν μία αποτελεσματική απάντηση, η οποία ήταν συγκρίσιμη με την απάντηση των ασθενών υπό θεραπεία με MTX μόνο, και στα δύο εμβόλια τόσο του 23-δύναμου πολυσακχαριδικού εμβολίου του πνευμονιόκοκκου όσο 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. Το διάστημα μεταξύ των εμβολιασμών με ζώντες ιούς και της έναρξης της θεραπείας θα πρέπει να είναι σύμφωνο με τις

ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό όσον αφορά τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

#### *Καρδιαγγειακός κίνδυνος*

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών και 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 της τοσιλιζουμάμπης μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ΡΑ. Δεν συνιστάται η χρήση του αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

#### Ασθενείς με ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη 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.

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

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, η τοσιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων.

#### *Πολυσορβικά*

Το φάρμακο αυτό περιέχει 0,27 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας 162 mg/0,9 mL, που αντιστοιχούν σε 0,3 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ασθενείς με γνωστές αλλεργίες.

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

Δοκιμές αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 MTX, των ΜΣΑΦ ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στην 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.

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

Σε μια δοκιμή σε ασθενείς με ΡΑ, τα επίπεδα της σιμβαστατίνης (CYP3A4) μειώθηκαν κατά 57% μία εβδομάδα μετά από εφάπαξ δόση τοσιλιζουμάμπης, 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, rhenprocoumon, φαινοτοΐνη, 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 ( $t_{1/2}$ ), η επίδραση της τοσιλιζουμάμπης 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

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

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση της τοσιλιζουμάμπης σε εγκύους. Μία δοκιμή 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 Tygogy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τοσιλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απέκκριση της τοσιλιζουμάμπης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία με το Tygogy, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

##### Γονιμότητα

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

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

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

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στην τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές. Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών συμμετείχε σε δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ενηλίκων (n=4.009), ενώ η υπόλοιπη εμπειρία προέρχεται από δοκιμές γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (n=149), πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=240) και συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (n=112). Το προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

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

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν οι σοβαρές λοιμώξεις, οι επιπλοκές της εκκολωματίτιδας και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

##### Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοσιλιζουμάμπης 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 ( $\geq 1/10$ ), συχνή ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), μη συχνή ( $\geq 1/1,000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνια ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνια ( $< 1/10.000$ ), και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Λίστα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη.

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) <sup>1,2,3</sup>	
Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υπερχοληστερολαιμία*		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 στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Ηπατοχολικές διαταραχές				Ηπατική βλάβη επαγόμενη από φάρμακο,	Ηπατική ανεπάρκεια

SOC κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
				Ηπατίτιδα, Ίκτερος	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>3</sup>	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση στη θέση ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντίδραση Υπερευαισθησίας			
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

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

<sup>1</sup> Βλ. παράγραφο 4.3

<sup>2</sup> Βλ. παράγραφο 4.4

<sup>3</sup> 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 στην τοσιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

#### *Ασθενείς με PA*

Η ασφάλεια της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) περιλαμβάνει τη μελέτη SC-I, μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη, πολυκεντρική δοκιμή. Η δοκιμή SC-I ήταν μία δοκιμή μη κατωτερότητας, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των 162mg χορηγούμενων κάθε μία εβδομάδα έναντι των ενδοφλεβίως χορηγούμενων 8 mg/kg σε 1.262 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για την υποδορίως χορηγούμενη τοσιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (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 τοσιλιζουμάμπης 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 της θεραπείας.

#### Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  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  $1 \times 10^9/L$  και την εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων.

#### Αιμοπετάλια

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, κανένας από τους ασθενείς της υποδόριας εβδομαδιαίας δόσης δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων σε  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

#### Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times ULN$  σε ποσοστό 6,5% και 1,4% των ασθενών, αντίστοιχα, στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

#### Λιπιδικές παράμετροι

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

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Λοιμώξεις

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

#### Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (ISRs)

Στην δοκιμή υποδόριας χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2 % (21/51) των ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με την υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν ερύθημα, κνησμός, πόνος και οίδημα στο σημείο της ένεσης. Η πλειοψηφία των αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν συμβάντα Βαθμού 1 και όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης που αναφέρθηκαν ήταν μη σοβαρές και κανένας ασθενής δεν έχρηζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

#### Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στην ανοικτής επισήμανσης δοκιμή υποδόριας χρήσης 52 εβδομάδων (WA28118), μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  παρατηρήθηκε στο 23,5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu L$  παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη. Αύξηση σε ALT ή AST σε  $\geq 3 \times ULN$  εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοσιλιζουμάμπη, αντίστοιχα.

#### Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοικτής επισήμανσης δοκιμή 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  $\geq 130$  mg/dL και της συνολικής τιμής χοληστερόλης σε  $\geq 200$  mg/dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δοκιμής, αντίστοιχα.

#### *Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ*

Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στην τοσιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 184,4 ασθενο-έτη για ενδοφλέβια χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση τοσιλιζουμάμπης. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης με εξαίρεση τις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ εμφάνισαν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης με μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με τον ενήλικο πληθυσμό με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

#### Λοιμώξεις

Στη δοκιμή της υποδόριας χορήγησης της τοσιλιζουμάμπης, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν υποδόρια τοσιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

#### Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ εμφάνισε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν τοπικό ερύθημα, οίδημα, αιμάτωμα, πόνος και κνησμός. Όλες οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης 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 στην τοσιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση. Μια αύξηση στην ALT ή την AST  $\geq 3 \times ULN$  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  $\leq 50 \times 10^3/\mu L$ .

#### Λιπιδαιμικές παράμετροι

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

#### *Ασθενείς με ΓΚΑ*

Η ασφάλεια της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε μία δοκιμή Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στη θεραπεία ήταν 138,5 ασθενοέτη κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης (βλ. Πίνακα 1).

#### Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα της εβδομαδιαίας τοσιλιζουμάμπης (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 της θέσης ένεσης

Στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας τοσιλιζουμάμπης, 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 έρχοζε διακοπή της θεραπείας.

### Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 12 μηνών της τοσιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας τοσιλιζουμάμπης. 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 της τοσιλιζουμάμπης, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης εμφάνισε ένα επεισόδιο παροδικής μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $<100 \times 10^3/\mu L$  χωρίς σχετιζόμενα αιμορραγικά συμβάντα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των αιμοπεταλίων κάτω από  $100 \times 10^3/\mu L$  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 της τοσιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT  $\geq 3 \times ULN$  σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης συγκριτικά με ποσοστό 2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη για 52 εβδομάδες 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 τοσιλιζουμάμπης, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

### Λιπιδαιμικές παράμετροι

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

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

#### Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε 5 διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες φάσης III και στις περιόδους επέκτασης τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο συνολικός πληθυσμός ελέγχου περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς από τις διπλά τυφλές φάσεις κάθε βασικής δοκιμής από την τυχαιοποίηση μέχρι την πρώτη αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα ή μέχρι τα δύο χρόνια. Η περίοδος ελέγχου σε 4 από τις δοκιμές ήταν 6 μήνες και σε 1 δοκιμή ήταν έως 2 έτη. Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές 774 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg σε συνδυασμό με MTX / άλλα DMARDs και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο είτε στην ανοικτής επισήμανσης φάση επέκτασης των δοκιμών. 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.

### Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή μονοθεραπείας, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,6 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της τοσιλιζουμάμπης και 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης στην ομάδα της MTX.

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 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 θεραπεία αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, 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 τοσιλιζουμάμπης συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν 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). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων (οι οποίες εμφανίστηκαν συνολικά σε 8 από τους 4 009 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 την τοσιλιζουμάμπη αντιδράσεις υπερευαισθησίας, λόγω των οποίων χρειάστηκε να διακοπεί η θεραπεία, αναφέρθηκαν συνολικά σε 56 από τους 4.009 ασθενείς (1,4%) στους οποίους χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων και ανοικτών κλινικών δοκιμών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές γραμμές μεταξύ της δεύτερης και της πέμπτης έγχυσης της τοσιλιζουμάμπης (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).

### Ουδετερόφιλα

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από  $1 \times 10^9/L$  σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARD, έναντι ποσοστού <0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Οι μισοί περίπου ασθενείς, οι οποίοι ανέπτυξαν  $ANC < 1 \times 10^9/L$  παρουσίασαν αυτή τη μείωση εντός 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από  $0,5 \times 10^9/L$  αναφέρθηκαν στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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  $100 \times 10^3/\mu L$  σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 την 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  $ALT/AST > 3 \times ULN$  σε ποσοστό 2,1% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης έναντι ποσοστού 4,9% των ασθενών που λάμβαναν MTX, και σε ποσοστό 6,5% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης συν DMARD έναντι 1,5% ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD.

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της  $ALT/AST > 5 \times ULN$  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 τοσιλιζουμάμπης συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης  $> 1$  έως  $2 \times ULN$  και το 0,4% είχε αύξηση  $> 2 \times ULN$ .

Κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την 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 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  $\geq 6,2$  mmol/L, με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL έως  $\geq 4,1$  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.

#### Δερματικές αντιδράσεις

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

#### Ανοσογονικότητα

Μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της τοσιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη. Ενδέχεται να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοσιλιζουμάμπη είναι περιορισμένα. Αναφέρθηκε ένα περιστατικό 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 που 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 Tuzory είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

#### Μηχανισμός δράσης

Η τοσιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η 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 T και B, των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών. Η IL-6 συμμετέχει σε διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T 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 δοκιμές της PA με την τοσιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A 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 η τοσιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της επιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 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 Δοκιμή 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 αρτηρίτιδα επιδεικνύουν συγκρίσιμη (ως προς τα υγιή άτομα) μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

### Υποδόρια χρήση

*Ασθενείς με PA*

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της υποδόρια χορηγηθείσας τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) και την ακτινογραφική ανταπόκριση αξιολογήθηκε σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες πολυκεντρικές δοκιμές. Για τη Δοκιμή I (SC-I), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) 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 DMARDs ως βασική θεραπεία. Για τη δοκιμή II (SC-II), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν ηλικία >18 ετών, με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) 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 Δοκιμή SC-I αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός ή περισσότερων DMARD, όπου το 20 % περίπου είχε ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε τουλάχιστον έναν αναστολέα TNF. Στη μελέτη SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με μη βιολογικά DMARD. Το κύριο καταληκτικό σημείο της δοκιμής ήταν η διαφορά στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR20 την εβδομάδα 24. Τα αποτελέσματα της Δοκιμής SC-I παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

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

	SC-I <sup>a</sup>	
	162 mg SC TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD n = 558	8 mg/kg IV 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)	

DMARD = αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου

TCZ = τοσιλιζουμάμπη

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

Οι ασθενείς στη δοκιμή 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 ανταπόκριση

Η ακτινογραφική ανταπόκριση της υποδόρια χορηγηθείσας τοσιλιζουμάμπης εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή ελεγχόμενη, πολυκεντρική δοκιμή σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) (SC-II). Η Δοκιμή SC-II αξιολόγησε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), 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 ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη μελέτη SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοσιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα ή σε εικονικό φάρμακο, σε συνδυασμό με μη βιολογικό(ά) DMARD.

Στη Δοκιμή 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 ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη.

Στη Δοκιμή SC-II, στην εβδομάδα 24 υπήρξε ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % και ACR70 19,7 % για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια 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 Δοκιμή 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  $\geq 0,3$  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 Δοκιμή 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  $\geq 0,3$  μονάδες) ήταν υψηλότερο για το σκεύασμα υποδόριας θεραπείας 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 τοσιλιζουμάμπης (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

#### Υποδόρια χρήση

*Ασθενείς με συστηματική NIA*

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή, διάρκειας 52 εβδομάδων, για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης της τοσιλιζουμάμπης 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  $\geq 30$  kg (n = 26) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα (QW) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοσιλιζουμάμπης 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 στη θεραπεία και οι 25 (49%) λάμβαναν ενδοφλέβια τοσιλιζουμάμπη και άλλαξαν σε υποδόρια τοσιλιζουμάμπη κατά την έναρξη της μελέτης.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα έδειξαν ότι η υποδόρια τοσιλιζουμάμπη 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 την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και  $\geq 30$  kg).

#### Υποδόρια χρήση

*Ασθενείς με πολυαρθρική NIA*

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

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

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

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος  $\geq 30$  kg αντίστοιχα, παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη εκβάσεων

αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, παρόμοιων με εκείνες που επιτεύχθηκαν μέσω των εγκεκριμένων σχημάτων της ενδοφλέβιας τοσιλιζουμάμπης για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ. Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, έδειξαν ότι η υποδόρια τοσιλιζουμάμπη βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους πρωτοθεραπευόμενους με τη θεραπεία ασθενείς και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από την ενδοφλέβια στην υποδόρια θεραπεία καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και  $\geq 30$  kg).

#### Υποδόρια χρήση Ασθενείς με ΓΚΑ

##### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η δοκιμή WA28119 ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή ανωτερότητας φάσης III, η οποία πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή 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 πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις τοσιλιζουμάμπης (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 της τοσιλιζουμάμπης (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 Δοκιμή WA28119*

	<b>Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 50</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 51</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 100</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 49</b>
<b>Διάρκεια (ημέρες)</b>				
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
-----------	------	-------	------	------

SC = υποδόρια

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 την 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 η 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 της τοσιλιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με την 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 γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 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 της υποδόριας τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες της τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή WA28119*

	<b>Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 50</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 51</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 100</b>	<b>Τοσιλιζουμάμπη 162 mg SC κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n = 49</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>				
****Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπης 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)
<b>Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο</b>				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοσιλιζουμάμπης 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)
<b>Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου+26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου+52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ <sup>1</sup> (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)</i>				
<i>διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +26<sup>2</sup>)</i>	3.296,00	N/A	1.862,00*	1.862,00*
<i>διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοσιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +52<sup>2</sup>)</i>	N/A	3.817,50	1.862,00*	1.862,00*

<b>Διερευνητικό καταληκτικό σημείο</b>				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, Εβδομάδα 52 <sup>§</sup>				
Μέσος (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  $\geq 30$  mm/h - Αύξηση της απαιτούμενης δόσης πρεδνιζόνης

Υφεση: απουσία υποτροπής και ομαλοποίηση της CRP

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

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

<sup>2</sup> οι τιμές  $p$  καθορίζονται χρησιμοποιώντας ανάλυση Van Elteren για μη παραμετρικά δεδομένα

<sup>§</sup> δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

SC = υποδόρια

### Αποτελέσματα ποιότητας ζωής

Στη Δοκιμή 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 αμφοτέρως τις ομάδες της τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [7,28, 6,12, αντίστοιχα] ήταν υψηλότερη σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης 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 την τοσιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για την 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 Ασθενείς με PA

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της τοσιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές μελέτες. Στις δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς  $\geq 18$  ετών, με ενεργό PA 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 Δοκιμή I, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Δοκιμές II, III και V, η τοσιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η 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 Δοκιμή I 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 τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή II, μία διετή δοκιμή με προγραμματισμένες αναλύσεις στην εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγήθηκαν δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμή, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86 % έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοσιλιζουμάμπης 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 Δοκιμή III αξιολογήθηκαν 623 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοσιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Στη Δοκιμή IV 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με DMARD.

Στη Δοκιμή 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 τοσιλιζουμάμπης 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 δοκιμές, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 στους 6 μήνες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 5). Στη Δοκιμή I, καταδείχθηκε η ανωτερότητα της τοσιλιζουμάμπης 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 συνεχιζόμενες ανοικτής επισήμανσης δοκιμές 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.

Ασθενείς σε δοκιμές I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5 – 6,8 στην έναρξη. 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 δοκιμή II, 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 μία συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών 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).

Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους επιτεύχθηκε ύφεση DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοσιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD (p < 0,0001).

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

εβδομάδα	Δοκιμή I AMBITION		Δοκιμή II LITHE		Δοκιμή III OPTION		Δοκιμή IV TOWARD		Δοκιμή V RADIATE	
	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+M TX	TCZ 8 mg/kg +DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO+ MTX
<b>ACR 20</b>										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
<b>ACR 50</b>										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
<b>ACR 70</b>										

	Δοκιμή I AMBITION		Δοκιμή II LITHE		Δοκιμή III OPTION		Δοκιμή IV TOWARD		Δοκιμή V RADIATE	
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 MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

#### Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη Δοκιμή II, 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 παράταση της Δοκιμής II, 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 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Δοκιμή II

	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

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

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

Μετά από 1 έτος θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη συν MTX, 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) ( $p \leq 0,001$ ). 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 (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας του δείκτη αναπηρίας - 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 Δοκιμής II, 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 τοσιλιζουμάμπης 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 τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

#### Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με την 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 αδαλιμουμάμπης σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η Δοκιμή VI (WA19924), μία διπλά τυφλή δοκιμή 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοσιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνέχιση της θεραπείας με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση τοσιλιζουμάμπης (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης έλαβαν μία υποδόρια ένεση αδαλιμουμάμπης (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w). Στατιστικά σημαντική ανώτερη θεραπευτική επίδραση παρατηρήθηκε υπέρ της τοσιλιζουμάμπης έναντι της αδαλιμουμάμπης 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 δοκιμή VI (WA19924)

	ADA + Εικονικό φάρμακο (IV) 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (SC) 163	Τιμή p <sup>(a)</sup>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24</b>			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 24<sup>(β)</sup></b>			
DAS28 <2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
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

<sup>a</sup> Η τιμή p είναι προσαρμοσμένη για την περιοχή και τη διάρκεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA), για όλα τα καταληκτικά σημεία, και επιπλέον για την τιμή αναφοράς για όλα τα συνεχή καταληκτικά σημεία.

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

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

ADA = αδαλιμουμάμπη

TCZ = τοσιλιζουμάμπης

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στην τοσιλιζουμάμπη και την αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας (τοσιλιζουμάμπης 11,7% έναντι αδαλιμουμάμπης 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης (48% έναντι 42%), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Αμφότερες οι υπό δοκιμή 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 την τοσιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και δύο (1,2%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης εμφάνισαν μειώσεις στον αριθμό των ουδετερόφιλων 3<sup>ου</sup> ή 4<sup>ου</sup> βαθμού κατά CTC. Έντεκα (6,8%) ασθενείς στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης και πέντε (3,1%) ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης εμφάνισαν αυξήσεις στην ALT 2<sup>ου</sup> 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 της τοσιλιζουμάμπης και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης. Η ασφάλεια, η οποία παρατηρήθηκε στο σκέλος της τοσιλιζουμάμπης ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλ. Πίνακα 1).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοσιλιζουμάμπης δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις της τοσιλιζουμάμπης στον ορό, η ημιζωή της τοσιλιζουμάμπης 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.

### Ενδοφλέβια χρήση

#### Ασθενείς με RA

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοσιλιζουμάμπης χορηγούμενα υποδορίως είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δεύτερη εβδομάδα για 24 εβδομάδες.

Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD) εκτιμήθηκαν για τη δόση των 8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης =  $38.000 \pm 13.000$  h $\cdot$ μg/mL, κατώτατη συγκέντρωση ( $C_{min}$ ) =  $15,9 \pm 13,1$  μg/mL και μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) =  $182 \pm 50,4$  μg/mL, και οι λόγοι συγκέντρωσης για τις AUC και  $C_{max}$  ήταν μικροί, 1,32 και 1,09, αντίστοιχα. Ο λόγος συσσώρευσης ήταν υψηλότερος για την  $C_{min}$  (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  $C_{max}$  και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και  $C_{min}$  αντίστοιχα. Οι AUC,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  του tocilizuma βαυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος  $\geq 100$  kg, η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$  SD) AUC,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  της τοσιλιζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν  $50.000 \pm 16.800$  μg $\cdot$ h/mL,  $24,4 \pm 17,5$  μg/mL, και  $226 \pm 50,3$  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 την

τοσιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg τοσιλιζουμάμπης. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις, 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 ενδοφλέβια χορήγηση, η τοσιλιζουμάμπη υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και 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 παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση. Ο χρόνος  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Σε σταθεροποιημένη-κατάσταση, μετά από τη χορήγηση δόσης 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες, η δραστική  $t_{1/2}$  μειώθηκε με μειούμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο μεσοδιάστημα των δόσεων, από 18 σε 6 ημέρες.

#### Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοσιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Παρατηρήθηκε αύξηση στις AUC και  $C_{min}$  μεγαλύτερη από αυτή που αναλογεί στη δόση για τις δόσεις 4 και 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες. Η  $C_{max}$  αυξήθηκε αναλογικά ως προς τη δόση. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι προβλεπόμενες AUC και  $C_{min}$  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 της τοσιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), 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 της τοσιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$ SD)  $AUC_{1εβδομάδας}$ ,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης της τοσιλιζουμάμπης ήταν  $7.970 \pm 3.432 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$ ,  $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$  και  $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/mL}$ , αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$  ήταν 6,32, 6,30 και 5,27, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$ .

Για τη δόση των 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ( $\pm$ SD)  $AUC_{2εβδομάδες}$ ,  $C_{min}$  και  $C_{max}$  σταθερής κατάστασης της τοσιλιζουμάμπης ήταν  $3.430 \pm 2.660 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$ ,  $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$  και  $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/mL}$ , αντίστοιχα. Οι λόγοι συσσώρευσης των AUC,  $C_{min}$ , και  $C_{max}$  ήταν 2,67, 6,02 και 2,12, αντίστοιχα. Η σταθερή κατάσταση επετεύχθη μετά από 12 εβδομάδες για τις AUC και  $C_{min}$ , και μετά από 10 εβδομάδες για τη  $C_{max}$ .

#### Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA), η  $t_{max}$  που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοσιλιζουμάμπης 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 ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) σε σταθερή κατάσταση.

### Υποδόρια χρήση

#### Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 162 mg υποδορίως 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 της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα κάτω των 2 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 10 kg.

Οι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ πρέπει να έχουν ελάχιστο σωματικό βάρος 10 kg κατά τη λήψη της τοσιλιζουμάμπης υποδορίως (βλ. παράγραφο 4.2).

*Πίνακας 8. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα*

<b>ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης</b>	<b>162 mg QW <math>\geq</math> 30 kg</b>	<b>162 mg Q2W κάτω από 30 kg</b>
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	3,66	1,88
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	4,39	3,21
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	4,28	2,27

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

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

#### Κατανομή

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, 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 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 συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι έως και 14 ημέρες για τα σχήματα 162 mg QW και Q2W κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος δοσολόγησης σε σταθερή κατάσταση.

## Υποδόρια χρήση

### Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

Η φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιελάμβανε 237 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg), 10 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους  $\geq 30$  kg) ή 162 mg υποδορίως κάθε 3 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg).

*Πίνακας 9. Προβλεπόμενος μέσος όρος  $\pm$  SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από υποδόρια δοσολογία σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα*

<b>ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης</b>	<b>162 mg Q2W <math>\geq 30</math> kg</b>	<b>162 mg Q3W κάτω των 30 kg</b>
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
C <sub>ελάχιστο</sub> (μg/mL)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C <sub>μέση</sub> τιμή (μg/mL)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	1,72	1,32
Συσσώρευση C <sub>ελάχιστο</sub>	3,58	2,08
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	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 12<sup>η</sup> εβδομάδα για τα 10 mg/kg (σωματικό βάρος <30 kg) και μέχρι τη 16<sup>η</sup> εβδομάδα για τη δόση των 8 mg/kg (σωματικό βάρος  $\geq 30$  kg). Μετά την υποδόρια έγχυση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι την 12<sup>η</sup> εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg ενδοφλεβίως Q2W και Q3W.

### Απορρόφηση

Μετά την υποδόρια χρήση σε ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, ο χρόνος ημιζωής απορρόφησης ήταν περίπου 2 ημέρες και η βιοδιαθεσιμότητα για το υποδόριο σκεύασμα σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ 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.

### Αποβολή

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα έδειξε επίδραση, σχετιζόμενη με το σωματικό μέγεθος, στη γραμμική κάθαρση, έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακα 9).

Μετά την υποδόρια χορήγηση, ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg υποδορίως Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς  $\geq 30$  kg (162 mg υποδορίως Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, η τοσιλιζουμάμπη απομακρύνεται από την κυκλοφορία σε δύο φάσεις. Η ολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και αποτελεί το άθροισμα της γραμμικής και της 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 τοσιλιζουμάμπης. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη-γραμμικής

κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοσιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

### Ασθενείς με ΓΚΑ

#### Υποδόρια χρήση

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (ΦΚ) της τοσιλιζουμάμπης σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, 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 ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. Πίνακα 10).

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

	Υποδόριο	
ΦΚ παράμετροι τοσιλιζουμάμπης	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C <sub>μέγιστο</sub> (μg/mL)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C <sub>trough</sub> (μg/mL)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C <sub>μέση</sub> (μg/mL)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Συσσώρευση C <sub>μέγιστο</sub>	2,18	8,88
Συσσώρευση C <sub>trough</sub>	5,61	9,59
Συσσώρευση C <sub>μέση</sub> τιμή ή AUC <sub>τ</sub> *	2,81	10,91

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

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση της τοσιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση τοσιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC<sub>τ</sub>) 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 φαρμακοκινητικής, σημειώνονται υψηλότερες ελάχιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κατά 50% της τοσιλιζουμάμπης σε αυτό τον πληθυσμό αναφορικά με τις μέσες συγκεντρώσεις ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων από τον πληθυσμό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτές οι διαφορές οφείλονται σε άγνωστη αιτία. Οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν συνοδεύονται από σημαντικές διαφορές στις φαρμακοδυναμικές 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 C<sub>avg</sub> 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 C<sub>avg</sub> 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 γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η t<sub>1/2</sub> απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδορίας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T<sub>max</sub> ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση της τοσιλιζουμάμπης και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση της τοσιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

### Κατανομή

Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, 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 συνολική κάθαρση της τοσιλιζουμάμπης ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής κάθαρσης 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  $t_{1/2}$  της τοσιλιζουμάμπης 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 της τοσιλιζουμάμπης καθορίζεται από τη γραμμική κάθαρση, η αποτελεσματική  $t_{1/2}$  των περίπου 32 ημερών προέκυπτε από εκτιμήσεις των πληθυσμιακών παραμέτρων.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης. Οι περισσότεροι ασθενείς στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού στις δοκιμές 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 της τοσιλιζουμάμπης.

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

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

##### *Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

##### *Ηλικία, φύλο και εθνικότητα*

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ) έδειξαν ότι η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα δεν επηρέασαν τη φαρμακοκινητική της τοσιλιζουμάμπης.

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 της τοσιλιζουμάμπης 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 τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές δοκιμές φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Δεν πραγματοποιήθηκαν δοκιμές καρκινογένεσης καθώς 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 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 δοκιμή 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 δοκιμή χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική ικανότητα των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση της τοσιλιζουμάμπης 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 × 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 την τοσιλιζουμάμπη.

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

Το μη κλινικό προφίλ ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης 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-βαλίνη,  
L-μεθιονίνη,  
Πολυσορβικό 80 (E 433),  
Φωσφορικό οξύ, συμπυκνωμένο (για ρύθμιση pH),  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση pH),  
Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

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

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 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 πέννας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Η ημερομηνία και η ώρα αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφονται στο κουτί. Απορρίψτε την πένα εάν έχει παραμείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 2 εβδομάδες. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να θερμάνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,9 mL διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με ενσωματωμένη βελόνα που περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης, ενσωματωμένη σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Η σύριγγα κλείνει με σφικτό περίβλημα βελόνας (ελαστομερής σφραγίδα με κάλυμμα πολυπροπυλενίου) και πάμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βουτυλίου με επένδυση φθοριοητητικής).

Μεγέθη συσκευασίας 4 προγεμισμένων πενών και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 12 (3 κουτιά των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tuogoγy παρέχεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου (18°C to 28°C) περιμένοντας 45 λεπτά πριν από την ένεση. 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 φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίψτε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Εάν, μετά την πίεση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας πάνω στο δέρμα, ο μπλε δείκτης δεν μετακινηθεί, πρέπει να απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε δοχείο ανθεκτικό στη διάτρηση. **Μην** προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

Να μην χρησιμοποιείται εάν το φαρμακευτικό προϊόν είναι θολό ή περιέχει σωματίδια, είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός από άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Tuogoγy σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 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

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ουγγαρία

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. 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. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)  
Richter Gedeon Utca 20  
Debrecen, 4031 Ουγγαρία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)  
Gyömrői út 19-21.  
Budapest  
1103 Ουγγαρία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: 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 Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ 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:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων;
- Οποτεδήποτε 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 οι ημερομηνίες υποβολής μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

### **• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα παρέχει πακέτο Πληροφοριών Ασθενούς καλύπτοντας τις θεραπευτικές ενδείξεις της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ και της ΓΚΑ σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι αναμένεται να χρησιμοποιήσουν το Tuyozy:

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 Ασθενούς
- για την αντιμετώπιση του κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Επιπλέον, ορισμένες προηγούμενες λοιμώξεις ενδέχεται να επανεμφανιστούν. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν καθοδήγηση από τον επαγγελματία υγείας τους σε περίπτωση που εμφανίσουν οποιαδήποτε λοίμωξη (ακόμη και κοινό κρυολόγημα) κατά τον χρόνο της προγραμματισμένης θεραπείας τους με Tuyozy.
- Για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tuyozy μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές εκκολωματίτιδας, οι οποίες μπορεί να γίνουν σοβαρές εάν δεν αντιμετωπιστούν. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα κοιλιακού άλγους ή κολικού με μεταβολή των συνηθειών του εντέρου ή εάν παρατηρήσουν αίμα στα κόπρανά τους. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνει τον επαγγελματία υγείας εάν έχει ή είχε εντερική εξέλκωση ή εκκολωματίτιδα (φλεγμονή σε τμήματα του παχέος εντέρου).
- Για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tuyozy μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή ηπατική βλάβη. Η ηπατική λειτουργία των ασθενών θα παρακολουθείται για μεταβολές στο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων μέσω δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tuyozy. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων κόπωσης, σύγχυσης, κοιλιακού άλγους, άλγους ή οιδήματος στο άνω δεξιό τμήμα της κοιλιακής χώρας και ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και των οφθαλμών, και εάν έχουν σκούρα καφέ χρώματος ούρα)

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Τυογογ 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
τοσιλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπης.  
1 φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπης.  
1 φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E 433), διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό  
δισόξινο φωσφορικό νάτριο 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

200 mg/10 mL  
1 φιαλίδιο των 10 mL  
4 φιαλίδια των 10 mL

400 mg/20 mL  
1 φιαλίδιο των 20 mL  
4 φιαλίδια των 20 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ 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 ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ  
ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

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**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται 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 Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/001	1 φιαλίδιο των 4 mL
EU/1/26/2022/002	4 φιαλίδια των 4 mL
EU/1/26/2022/003	1 φιαλίδιο των 10 mL
EU/1/26/2022/004	4 φιαλίδια των 10 mL
EU/1/26/2022/005	1 φιαλίδιο των 20 mL
EU/1/26/2022/006	4 φιαλίδια των 20 mL

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**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 ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ  
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Tuyogy 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα  
τοσιλιζουμάμπη

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

IV έγχυση

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Η ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

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

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
τοσιλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες  
162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.  
Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuyory 162 mg σύριγγα

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ) –**  
**Πολυσυσκευασία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
τοσιλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες  
162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.  
Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuqory 162 mg σύριγγα

**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**  
**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ) –**  
**Πολυσυσκευασία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
τοσιλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες σύριγγες  
Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.  
Αφήστε τη σύριγγα να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 25 έως 30 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuqory 162 mg σύριγγα

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο  
τοσιλιζουμάμπη

SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Η ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,9 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας τοσιλιζουμάμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας  
162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.  
Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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 Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuqory 162 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ) – Πολυσυσκευασία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 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 τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 12 (3 συσκευασίες of 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας 162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.  
Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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 Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuqory 162 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

**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**  
**ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ) – Πολυσυσκευασία**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tuyory 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 τοσιλιζουμάμπης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Ενέσιμο διάλυμα

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται χωριστά.  
162 mg/0,9 mL

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Υποδόρια χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Σαρώστε για το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επισκεφτείτε τη διεύθυνση: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΟΤΙ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μόνο για μία χρήση.

Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας να παραμείνει σε θερμοκρασία δωματίου εκτός του κουτιού για 45 λεπτά πριν από τη χρήση.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Να φυλάσσεται σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C.

Διατηρείτε 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 Η ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ουγγαρία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/26/2022/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΚΩΔΙΚΟΙ ΔΩΡΕΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tuoyoy 162 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Tuyory 162 mg ενέσιμο  
τοσιλιζουμάμπη

SC

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Η ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

0,9 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Tuyogy 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 χορηγηθεί 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.
- 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 το παρόν φύλλο οδηγιών, θα λάβετε μία **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tuyogy.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tuyogy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Tuyogy
3. Πώς χορηγείται το Tuyogy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tuyogy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tuyogy και ποια είναι η χρήση του

Το Tuyogy περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι πρωτεΐνη παραγόμενη από ειδικά ανοσοκύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) που μπλοκάρει τη δράση μιας συγκεκριμένης 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 Tuyogy βοηθά στη μείωση των συμπτωμάτων όπως πόνος και οίδημα στις αρθρώσεις και μπορεί επίσης να βελτιώσει την ικανότητά σας να εκτελείτε καθημερινές δραστηριότητες. Έχει αποδειχθεί ότι το Tuyogy επιβραδύνει τη βλάβη του χόνδρου και του οστού των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες.

- Το Tuyogy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), μια αυτοάνοση νόσο, εάν οι προηγούμενες θεραπείες δεν λειτούργησαν αρκετά καλά. Το Tuyogy χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Tuyogy μπορεί να χορηγηθεί μόνο του εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.
- Το Tuyogy μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενηλίκων που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη, εάν έχουν σοβαρή, ενεργό και εξελισσόμενη ρευματοειδή αρθρίτιδα.
- Το Tuyogy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με συστηματική ΝΙΑ. Το Tuyogy χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν ενεργό Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα (Συστηματική ΝΙΑ), μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και

οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και πυρετό και εξάνθημα. Το Tuyoqy χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή μόνο του.

- **Το Tuyoqy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με πολυαρθρική ΝΙΑ.** Το Tuyoqy χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό **πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)**, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το Tuyoqy χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή μόνο του.
- **Το Tuyoqy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS)**, μία ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με T-λεμφοκύτταρα με χημειοθεραπευτικό υποδοχέα αντιγόνου (CAR) για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- **Το Tuyoqy 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 Tuyoqy

### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Tuyoqy

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη (με την εξαίρεση του COVID-19).

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο που σας κάνει την έγχυση.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το Tuyoqy.

- 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 **λοιμώξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις, **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tuyoqy μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να ανταποκρίνεται σε λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης νέας λοίμωξης.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tuyoqy. 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 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. Πριν χρησιμοποιήσετε το Tuyoqy, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατος.

- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει εμβολιαστεί πρόσφατα (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδίως τα παιδιά, πρέπει να είναι ενήμεροι με όλους τους εμβολιασμούς τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Tygody, εκτός εάν απαιτείται άμεση έναρξη της θεραπείας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tygody.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λάβετε το Tygody.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tygody.
- 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 Tygody και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, για να διαπιστώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά ηπατικά ένζυμα.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Tygody δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 2 ετών.

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 μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Tygody.

### Άλλα φάρμακα και Tygody

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (ή εάν τα παίρνει το παιδί σας, εάν αυτό είναι ο ασθενής). Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Το Tygody μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων και η δόση αυτών ενδέχεται να χρειαστεί 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, 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 rhenprocoumon, 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**

Λόγω έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Tygody δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της PA, της συστηματικής NIA ή της πολυαρθρικής NIA.

### Κόηση, θηλασμός και γονιμότητα

**Το Tygody δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη**, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

**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 χορηγηθεί το Tuyoqy και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.** Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tuyoqy περνά στο μητρικό 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 Tuyoqy περιέχει νάτριο και πολυσορβικά**

Μετά την αραιώση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση περιέχει 230,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση των 800 mg, που ισοδυναμεί με 11,5% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Λάβετε αυτό υπόψη εάν ακολουθείτε διαίτα χαμηλή σε νάτριο.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 5 mg πολυσορβικού 80 (E 433) σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg/10 mL, 10 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg/20 mL και 2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg/4 mL, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε γνωστές αλλεργίες.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tuyoqy**

Το φάρμακο αυτό χορηγείται με περιορισμένη ιατρική συνταγή από τον γιατρό σας.

Το Tuyoqy θα σας χορηγηθεί **ως έγχυση σε 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 Tuyoqy 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.

Οι ενήλικες θα λαμβάνουν το Tuyoqy μία φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ορού στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) διάρκειας μίας ώρας.

### **Παιδιά με συστηματική NIA (ηλικίας των 2 ετών και άνω)**

Η συνήθης δόση του Tuyoqy 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.

Τα παιδιά με συστηματική NIA θα λαμβάνουν το Tuyoqy μία φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ορού στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) διάρκειας μίας ώρας.

### **Ασθενείς με πολυαρθρική NIA (ηλικίας των 2 ετών και άνω)**

Η συνήθης δόση του Tuyoqy 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.

Τα παιδιά με πολυαρθρική ΝΙΑ θα λαμβάνουν το Tuyoγy μία φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ορού στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) διάρκειας μίας ώρας.

#### **Ασθενείς με CRS**

Η συνήθης δόση Tuyoγy 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 Tuyoγy μπορεί να χορηγηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

#### **Ασθενείς με COVID-19**

Η συνήθης δόση του Tuyoγy είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**. Ενδεχεται να χρειαστεί μια δεύτερη δόση.

#### **Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Tuyoγy από την κανονική**

Δεδομένου ότι το Tuyoγy χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, είναι απίθανο να σας χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με τον γιατρό σας.

#### **Εάν παραλειφθεί μία δόση του Tuyoγy**

Δεδομένου ότι το Tuyoγy σας χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο, δεν είναι πιθανό να παραλειφθεί κάποια δόση. Εάν ωστόσο ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Εάν σταματήσει να σας χορηγείται το Tuyoγy**

Δεν πρέπει να σταματήσετε τη χρήση του Tuyoγy χωρίς να 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 αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν έως και 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση Tuyoγy.

#### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

*Αυτές είναι συχνές: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 10 άτομα*

**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

#### **Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:**

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

#### **Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:**

*Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα*

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

#### **Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα*

- 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα*

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχέλιος 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα*

- 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα*

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10000 άτομα*

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

### **Παιδιά με συστηματική ΝΙΑ**

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ 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 πολυαρθρική ΝΙΑ**

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν παρόμοιου είδους με αυτές σε ενήλικες με ΡΑ. Μερικές ανεπιθύμητες παρατηρήθηκαν πιο συχνά: ερεθισμένη μύτη και λαιμός, πονοκέφαλος, ναυτία και χαμηλότεροι αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν εμφανίσετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό 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](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Tyogy**

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 στο κουτί μετά το EXP. 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.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Tyogy**

- Η δραστική ουσία είναι η τοσιλιζουμάμπη.  
Κάθε φιαλίδιο 4 mL περιέχει 80 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL). Κάθε φιαλίδιο 10 mL περιέχει 200 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL). Κάθε φιαλίδιο 20 mL περιέχει 400 mg τοσιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E 433), διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο, διϋδρικό δισόξινο φωσφορικό νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tyogy περιέχει νάτριο και πολυσορβικά»).

#### **Εμφάνιση του Tyogy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tyogy είναι πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Το Tyogy διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 4 mL, 10 mL και 20 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Μεγέθη συσκευασίας του 1 και των 4 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 αραιώσης πριν από τη χορήγηση**

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να εξετάζονται οπτικά πριν από τη χορήγηση για την ύπαρξη σωματιδίων και την αλλοίωση του χρώματος. Μόνο τα διαλύματα που είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται. Χρησιμοποιήστε αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα για την προετοιμασία του Tuoyoy.

Για χορήγηση με έγχυση, πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σάκκοι έγχυσης πολυβινυλοχλωριδίου (PVC), πολυπροπυλενίου (PP) ή πολυαιθυλενίου (PE).

Μετά την αραιώση, το παρασκευασμένο διάλυμα προς έγχυση είναι φυσικά και χημικά σταθερό σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μπορεί να διατηρηθεί για 50 ώρες στους 30°C και για έως 4 εβδομάδες 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 αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

### **Ενήλικοι ασθενείς με PA, COVID-19 και CRS (≥30 kg)**

Αφαιρέστε έναν όγκο αποστειρωμένου, μη πυρετογόνου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση από σάκκο έγχυσης 100 mL, ίσο με τον όγκο του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος Tuoyoy για τη δόση του ασθενούς, υπό άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Tuoyoy (**0,4 mL/kg**) πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να τοποθετηθεί στον σάκκο έγχυσης των 100 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 100 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

### **Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό**

#### **Ασθενείς με συστηματική, πολυαρθρική NIA και CRS ≥30 kg**

Αφαιρέστε έναν όγκο αποστειρωμένου, μη πυρετογόνου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση από σάκκο έγχυσης 100 mL, ίσο με τον όγκο του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος Tuoyoy για τη δόση του ασθενούς, υπό άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Tuoyoy (**0,4 mL/kg**) πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να τοποθετηθεί στον σάκκο έγχυσης των 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.

#### **Ασθενείς με συστηματική NIA και CRS <30 kg**

Αφαιρέστε έναν όγκο αποστειρωμένου, μη πυρετογόνου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση από σάκκο έγχυσης 50 mL, ίσο με τον όγκο του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος Tuoyoy για τη δόση του ασθενούς, υπό άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Tuoyoy (**0,6 mL/kg**) πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να τοποθετηθεί στον σάκκο έγχυσης των 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

#### **Ασθενείς με πολυαρθρική NIA <30 kg**

Αφαιρέστε έναν όγκο αποστειρωμένου, μη πυρετογόνου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για ένεση από σάκκο έγχυσης 50 mL, ίσο με τον όγκο του απαιτούμενου πυκνού διαλύματος Tuoyoy για τη δόση του ασθενούς, υπό άσηπτες συνθήκες. Η απαιτούμενη ποσότητα πυκνού διαλύματος Tuoyoy (**0,5 mL/kg**) πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να τοποθετηθεί στον σάκκο έγχυσης των 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο ώστε να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Το Tuoyoy προορίζεται μόνο για μία χρήση.

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

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Tyogy 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 το παρόν φύλλο οδηγιών, θα λάβετε μία **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyogy.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tyogy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tyogy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tyogy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tyogy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tyogy και ποια είναι η χρήση του

Το Tyogy περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι πρωτεΐνη παραγόμενη από ειδικά ανοσοκύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) που μπλοκάρει τη δράση μιας συγκεκριμένης 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 Tyogy χρησιμοποιείται για τη 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 Tyogy βοηθά στη μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την ικανότητά σας να εκτελείτε καθημερινές δραστηριότητες. Έχει αποδειχθεί ότι το Tyogy επιβραδύνει τη βλάβη του χόνδρου και του οστού των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες.

Το Tyogy χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ, που ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Tyogy μπορεί να χορηγηθεί μόνο του εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

- **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 Tyogy μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και στις φλέβες στο κεφάλι, στον λαιμό και στα 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 Tyogy στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συντομότερο χρονικό διάστημα, ενώ εξακολουθεί να ελέγχεται η GCA/GKA.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 1 έτους και άνω, με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το Tyogy χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της Συστηματικής ΝΙΑ. 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 (πολυαρθρική ΝΙΑ)**. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το Tyogy 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 Tyogy

### Μην χρησιμοποιήσετε το Tyogy

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίσετε αλλεργία στην τοσιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- 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 Tyogy.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tyogy.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγγό, 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 σας έχει πει να πάρετε την επόμενη δόση, εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tyogy.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοιμώξεως**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε

καλά. Το Tyuogy μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να ανταποκρίνεται σε λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα εμφάνισης νέας λοίμωξης.

- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tyuogy. 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 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. Πριν χρησιμοποιήσετε το Tyuogy, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατος.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι με όλους τους εμβολιασμούς τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Tyuogy. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyuogy.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λάβετε το Tyuogy.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyuogy.
- 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 Tyuogy, για να διαπιστωθεί εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά ηπατικά ένζυμα.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η υποδόρια ένεση Tyuogy δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Το Tyuogy δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 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 μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Tyuogy.

### **Άλλα φάρμακα και Tyuogy**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (ή εάν τα παίρνει το παιδί σας, εάν αυτό είναι ο ασθενής). Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Το Tyuogy μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων και η δόση αυτών ενδέχεται να χρειαστεί 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 rhenprocoumon, 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 Tyogy δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συστηματική ΝΙΑ), της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ) ή της γιγαντοκυτταρικής αρθρίτιδας (ΓΚΑ).

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Tyogy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη**, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

**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 το Tyogy** και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tyogy περνά στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Tyogy περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,27 mg πολυσορβικού 80 (E 433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα 162 mg/0,9 mL, που ισοδυναμούν με 0,3 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tyogy**

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Ελέγξτε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν δεν είστε βέβαιοι.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της γιγαντοκυτταρικής αρθρίτιδας.

### **Η συνιστώμενη δόση**

Η δόση για τους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή γιγαντοκυτταρική αρθρίτιδα είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 1 έτους και άνω)**

**Η συνήθης δόση του Tyogy 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.

## **Χρήση σε παιδιά και εφήβους με ρολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 2 ετών και άνω)**

### **Η συνήθης δόση του Tuyooy 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 Tuyooy χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Στην αρχή, ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας μπορεί να χορηγήσει το Tuyooy με ένεση. Ωστόσο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Tuyooy. Σε αυτή την περίπτωση θα λάβετε εκπαίδευση για το πώς να κάνετε την ένεση του Tuyooy. Οι γονείς και οι φροντιστές θα λάβουν εκπαίδευση για το πώς να χορηγούν την ένεση του Tuyooy σε ασθενείς που δεν μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση, όπως τα παιδιά.

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

Μετά την αφαίρεση του πώματος, η ένεση πρέπει να ξεκινήσει μέσα σε **5 λεπτά** (βλ. παράγραφο 5 του φύλλου οδηγιών)

Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς να κάνετε εσείς ή ένα παιδί/έφηβος που φροντίζετε μία ένεση. **Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.**

### **Εάν χρησιμοποιήσετε περισσότερο Tuyooy από όσο πρέπει**

Επειδή το Tuyooy χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική δόση. 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**

Επειδή το Tuyooy χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική δόση. 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 χάσετε την εβδομαδιαία ή ανά δύο εβδομάδες δόση σας για περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε βέβαιοι πότε να κάνετε την ένεση του Tuyooy, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Tuyooy 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 μια δόση παραλειφθεί για περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε βέβαιοι πότε να κάνετε την ένεση του Tuyooy, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

### **Εάν διακόψετε τη χρήση του Tuyooy**

Δεν πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Tuyooy χωρίς να 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 αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Tuyogy.

#### Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.*

**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

#### Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

#### Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:

*Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα*

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

#### Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

#### Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα*

- 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 της θέσης ένεσης

#### Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα*

- 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) 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 στα 100 άτομα*

- 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα*

- 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10000 άτομα*

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA 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 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](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tyogy**

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 επισήμανση της προγεμισμένης σύριγγας και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

Διατηρείτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται 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 κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται

να έχει καταστραφεί.

Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του πλάσματος, 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 πλάσματος, πρέπει να την απορρίψετε 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 απορρίψετε** την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα.

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 Tuyogy**

- Η δραστική ουσία είναι η τοσιλιζουμάμπη.  
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης σε 0,9 mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνης μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tuyogy περιέχει πολυσορβικό»).

### **Εμφάνιση του Tuyogy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tuyogy είναι ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το Tuyogy διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα 0,9 mL που περιέχει 162 mg ενέσιμου διαλύματος τοσιλιζουμάμπης.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 προγεμισμένες σύριγγες **και** οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς και ενημερωμένες πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν και τα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα εκπαιδευτικά υλικά για ασθενείς είναι επίσης διαθέσιμες με σάρωση του παρακάτω κωδικού QR ή του εξωτερικού κουτιού με smartphone. Οι ίδιες πληροφορίες είναι επίσης διαθέσιμες στον ακόλουθο σύνδεσμο URL:

[www.tuyogyinfo.com](http://www.tuyogyinfo.com)

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Τι πρέπει να γνωρίζω για να χρησιμοποιώ με ασφάλεια την προγεμισμένη σύριγγα Tuoyou;**

Είναι σημαντικό να διαβάσετε, να κατανοήσετε και να ακολουθήσετε αυτές τις οδηγίες ώστε εσείς ή ο φροντιστής σας να χρησιμοποιεί σωστά τη σύριγγα Tuoyou. Οι εν λόγω οδηγίες δεν αντικαθιστούν την εκπαίδευση από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης. Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να σας δείξει τον σωστό τρόπο παρασκευής και ένεσης πριν από την πρώτη χρήση της σύριγγας του Tuoyou. Απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης τυχόν ερωτήσεις που μπορεί να έχετε. Μην αποπειραθείτε να χορηγήσετε την ένεση μέχρι να βεβαιωθείτε ότι έχετε καταλάβει τον τρόπο χρήσης της σύριγγας του Tuoyou.

Διαβάστε επίσης το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης που συνοδεύει τη σύριγγα Tuoyou για τις πιο σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε σχετικά με το φάρμακο. Είναι σημαντικό να εξακολουθεί να σας παρακολουθεί πάροχος υγειονομικής περίθαλψης κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tuoyou.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος τυχαίων τραυματισμών από τη βελόνα, η προγεμισμένη σύριγγα Tuoyou διαθέτει διαφανές αυτόματο προστατευτικό βελόνας. Το προστατευτικό βελόνας ενεργοποιείται αυτόματα μετά τη χορήγηση της ένεσης.

### **Σημαντικές πληροφορίες:**

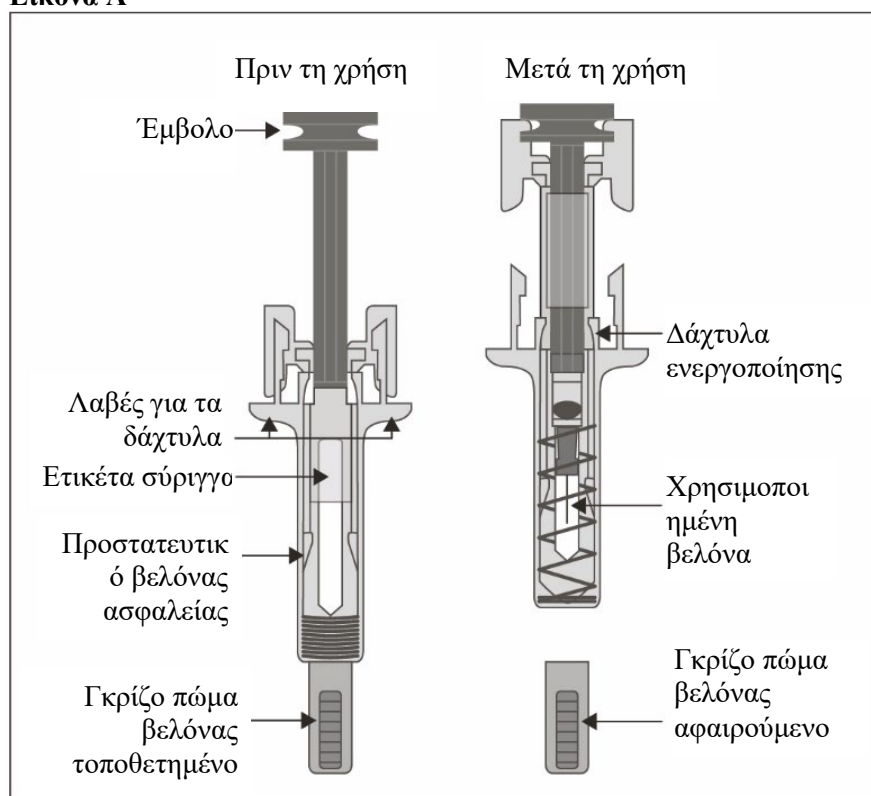
- **Μην επιχειρήσετε να ενεργοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα πριν από την ένεση, θα κλειδώσει στη θέση της και θα αποτρέψει την ένεση.**
- **Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα, εάν φαίνεται ότι έχει φθαρεί**
- **Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν είναι θαμπό, θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σωματίδια**
- **Μην αποσυνδέετε τη σύριγγα σε καμία περίπτωση**
- **Μην αφαιρείτε το πώμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμος(η) να πραγματοποιήσετε την ένεση**
- **Μην κάνετε τη ένεση διαπερνώντας τα ρούχα που καλύπτουν το δέρμα**
- **Μην επαναχρησιμοποιήσετε την ίδια σύριγγα**
- **Μην αγγίζετε τις ακίδες που θέτουν σε λειτουργία τη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει καταψυχθεί. Απορρίψτε το προϊόν εάν έχει παγώσει.**

### **Φύλαξη**

Να φυλάσσετε τη σύριγγα Tuoyou και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα βλέπουν και δεν τα φθάνουν τα παιδιά. Φυλάσσετε πάντα τη σύριγγα στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C-8°C. Μόλις αφαιρεθεί από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αποθηκευτεί μέχρι 2 εβδομάδες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30°C. Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει πάντα να φυλάσσεται στο κουτί. Προστατεύετε τη σύριγγα από το να παγώσει και το φως. Διατηρήστε τις σύριγγες στεγνές.

## Μέρη της προγεμισμένης σύριγγας (βλ. Εικόνα Α)

Εικόνα Α



Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα για να χορηγήσετε την ένεσή σας:

Περιλαμβάνονται στο κουτί:

- Προγεμισμένη σύριγγα

Δεν περιλαμβάνονται στο κουτί:

- Επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα
- Αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
- Ανθεκτικός στα τρυπήματα περιέκτης ή περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων για την ασφαλή απόρριψη του πώματος της βελόνας και της χρησιμοποιημένης σύριγγας

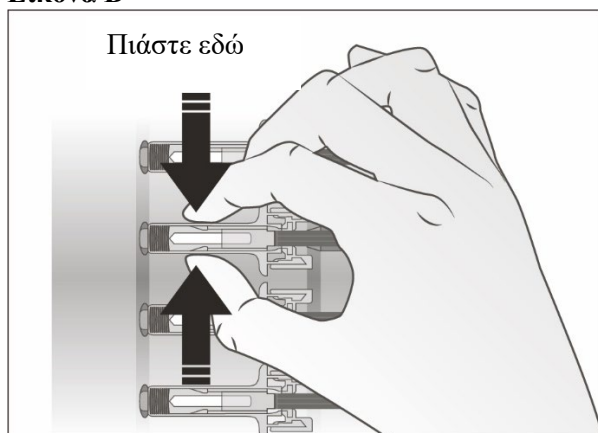
Σημείο προετοιμασίας των προμηθειών σας:

- **Βρείτε μία καλά φωτιζόμενη, καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως είναι ένα τραπέζι.**

### Βήμα 1. Ελέγξτε οπτικά τη σύριγγα

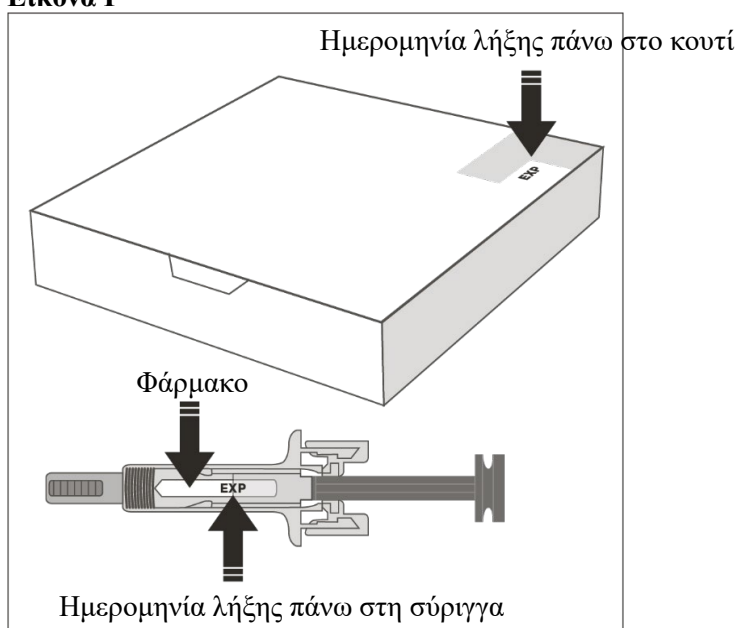
- Βγάλτε το κουτί που περιέχει τη σύριγγα από το ψυγείο.
- Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι είναι κατάλληλα σφραγισμένο. Μην χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν το κουτί φαίνεται ανοικτό.
- Ανοίξτε το κουτί.
- Κρατήστε τη σύριγγα από το προστατευτικό ασφαλείας ώστε να την αφαιρέσετε από το κουτί (βλ. Εικόνα Β).
  - Μην κρατάτε το έμβολο.
  - Μην κρατάτε το πώμα της βελόνας.
  - Μην αγγίζετε τις ακίδες λειτουργίας στη σύριγγα καθώς μπορεί να προκληθεί βλάβη στη σύριγγα.

**Εικόνα Β**



- Εξετάστε οπτικά τη σύριγγα, καθώς και το φάρμακο μέσα στη σύριγγα. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί και στην ετικέτα της σύριγγας (βλ. **Εικόνα Γ**) για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει περάσει (λήξει). Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει. Αυτό είναι σημαντικό για να διασφαλιστεί ότι η σύριγγα και το φάρμακο είναι ασφαλή για χρήση.

**Εικόνα Γ**



Απορρίψτε τη σύριγγα και μην τη χρησιμοποιείτε, εάν:

- το φάρμακο είναι θολό
- το φάρμακο περιέχει σωματίδια
- το χρώμα του φαρμάκου είναι οποιοδήποτε άλλο χρώμα εκτός άχρωμο έως κιτρινωπό
- οποιοδήποτε μέρος της σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί

## **Βήμα 2. Αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου**

- Μην αφαιρέσετε το πόμα της βελόνας στη σύριγγά σας μέχρι το Βήμα 5. Πρόωρη απομάκρυνση του πόματος της βελόνας μπορεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μπλοκάρει τη βελόνα.
- Τοποθετήστε τη σύριγγα σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια και αφήστε τη σύριγγα να έρθει σε

θερμοκρασία δωματίου 18°C – 28°C για περίπου 25-30 λεπτά μέχρι να ζεσταθεί. Εάν δεν αφήσετε τη σύριγγα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση, και μπορεί να είναι δύσκολο να πιέσετε το έμβολο.

- Μην θερμάνετε τη σύριγγα με κανένα άλλο τρόπο.

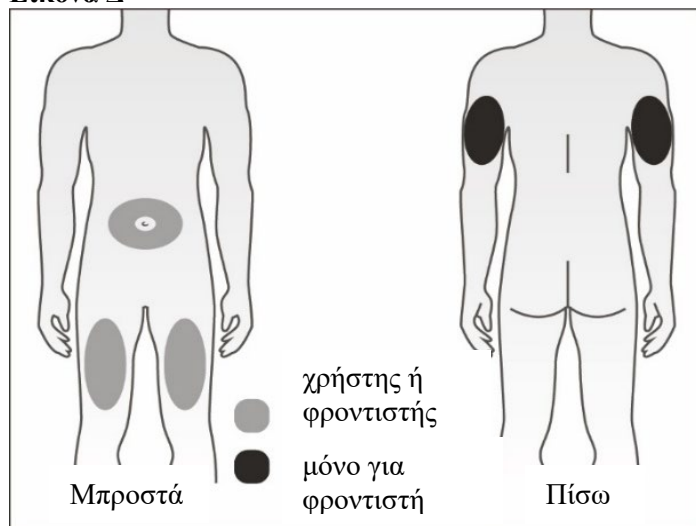
### Βήμα 3. Πλύνετε τα χέρια σας

- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

### Βήμα 4. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης

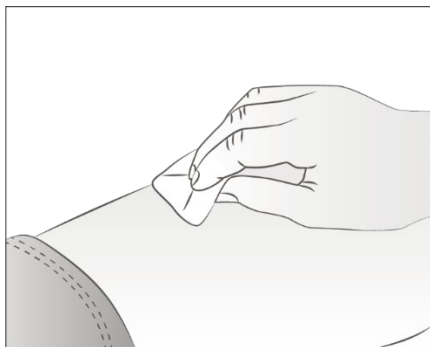
- Τα συνιστώμενα σημεία της ένεσης είναι το μπροστινό και το μεσαίο τμήμα των μηρών σας και το κάτω μέρος της κοιλιάς στην περιοχή κάτω από τον αφαλό, εξαιρουμένης της περιοχής διαμέτρου 5 εκατοστών περιμετρικά του αφαλού (βλ. **Εικόνα Δ**).
- Εάν χορηγεί την ένεση ένα άτομο που φροντίζει τον ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί, επίσης, η εξωτερική περιοχή του μπράτσου (βλ. **Εικόνα Δ**).

**Εικόνα Δ**



- Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον τρία εκατοστά από την περιοχή που χρησιμοποιήσατε για την προηγούμενη ένεση.
- Μην κάνετε την ένεση σε περιοχές που θα μπορούσαν αν ερεθιστούν από ζώνη ή ζωνάρι. Μην κάνετε την ένεση σε ελιές, ουλές, εκχυμώσεις ή περιοχές, στις οποίες το δέρμα είναι ευαίσθητο, ερυθρό, σκληρό ή μη ακέραιο.
- Καθαρίστε την περιοχή που επιλέξατε για να πραγματοποιήσετε την ένεση χρησιμοποιώντας επίθεμα με οινόπνευμα (βλ. **Εικόνα Ε**) για να μειώσετε τον κίνδυνο λοίμωξης.

### Εικόνα Ε

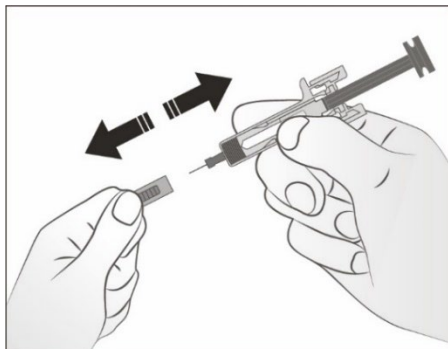


- Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει για περίπου 10 δευτερόλεπτα.
- Προσέξτε να μην αγγίζετε την περιοχή που καθαρίσατε πριν από τη χορήγηση της ένεσης. Μην αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή.

### Βήμα 5. Αφαιρέστε το πώμα της βελόνας

- Μην κρατάτε τη σύριγγα από το έμβολο όταν αφαιρείτε το πώμα της βελόνας.
- Κρατάτε σταθερά το περίβλημα της βελόνας της σύριγγας με το ένα χέρι και τραβήξτε το πώμα της βελόνας με το άλλο χέρι (βλ. **Εικόνα ΣΤ**). Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το πώμα της βελόνας, θα πρέπει να ζητήσετε τη βοήθεια του ατόμου που σας φροντίζει ή να επικοινωνήσετε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που σας παρακολουθεί.

### Εικόνα ΣΤ



- Μην αγγίζετε τη βελόνα ή μην την αφήσετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.
- Μπορεί να δείτε μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Απορρίψτε το πώμα της βελόνας στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Η σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μόλις αφαιρεθεί το πώμα της βελόνας.

- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 5 λεπτά από την απομάκρυνση του πώματος, η σύριγγα πρέπει να απορριφθεί στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, και πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα σύριγγα. Εάν το πώμα της βελόνας απομακρύνεται για περισσότερα από 5 λεπτά, μπορεί να είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθεί μία ένεση καθώς το φάρμακο μπορεί να στεγνώσει και η βελόνα να μπλοκάρει.
- Μην επανασυνδέσετε ποτέ το πώμα της βελόνας μετά από την αφαίρεσή του.

### Βήμα 6. Χορηγήστε την ένεση

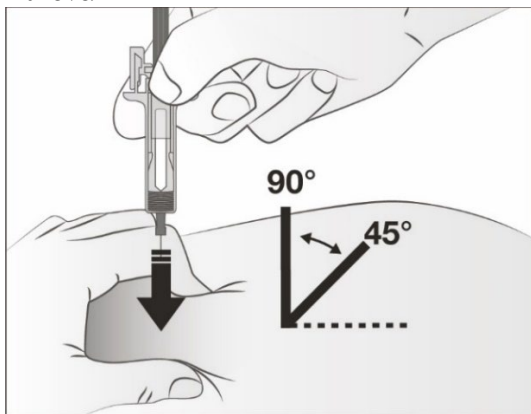
- Κρατήστε τη σύριγγα άνετα στο χέρι σας.

- Για να βεβαιωθείτε ότι η βελόνα μπορεί να εισαχθεί σωστά κάτω από το δέρμα, ανασηκώστε μία δίπλωση χαλαρού δέρματος στο καθαρό σημείο της ένεσης με το ελεύθερο χέρι σας (**βλ. Εικόνα Ζ**). 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). Η ένεση στον μυ θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση.

**Εικόνα Ζ**



**Εικόνα Η**

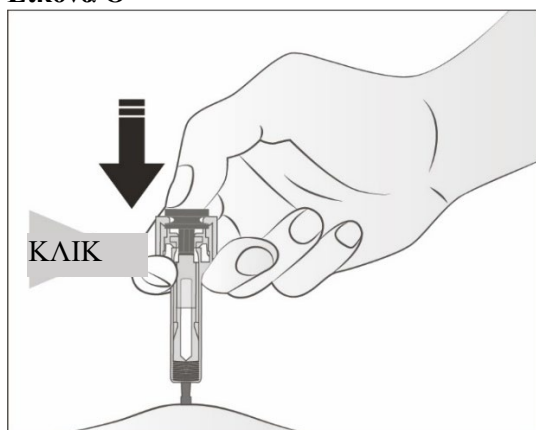


- Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία μεταξύ 45° έως 90° με γρήγορη, σταθερή κίνηση (**βλ. Εικόνα Η**).
- Μην κρατάτε ή πιέζετε το έμβολο ενώ εισάγεται η βελόνα στο δέρμα.

Είναι σημαντικό να επιλέξετε τη σωστή γωνία για να διασφαλίσετε ότι η φαρμακευτική αγωγή παρέχεται κάτω από το δέρμα (στο λιπώδη ιστό), διαφορετικά η ένεση θα είναι επώδυνη και η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μην δράσει.

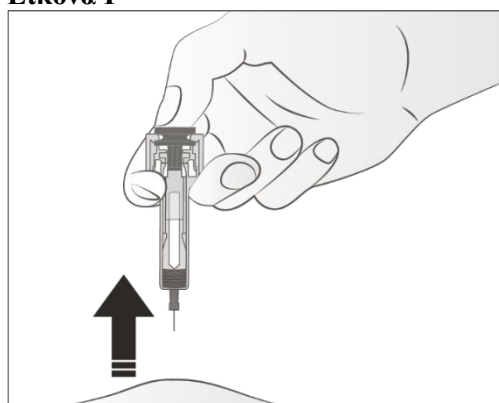
- Στη συνέχεια, κρατήστε τη σύριγγα σταθερή στη θέση της και απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα.
- Εγγύστε αργά όλο το φάρμακο πιέζοντας απαλά το έμβολο μέχρι τέρμα, μέχρι να αισθανθείτε και να ακούσετε ένα «κλικ» (**βλ. Εικόνα Θ**).
- Πρέπει να πιέσετε μέχρι τέλους το έμβολο προς τα κάτω για να διασφαλίσετε ότι έχετε πάρει την πλήρη δόση της φαρμακευτικής αγωγής και για να διασφαλίσετε ότι οι ακίδες λειτουργίας είναι πλήρως πιεσμένες στο πλάι. Εάν το έμβολο δεν είναι πλήρως πιεσμένο, το περίβλημα της βελόνας δεν θα εκταθεί ώστε να καλύψει τη βελόνα κατά την αφαίρεσή της. Εάν η βελόνα δεν είναι καλυμμένη προχωρήστε προσεκτικά, και τοποθετήστε τη σύριγγα στον ανθεκτικό σε τρυπήματα περιέκτη για να αποφύγετε τραυματισμό με τη βελόνα.

**Εικόνα Θ**



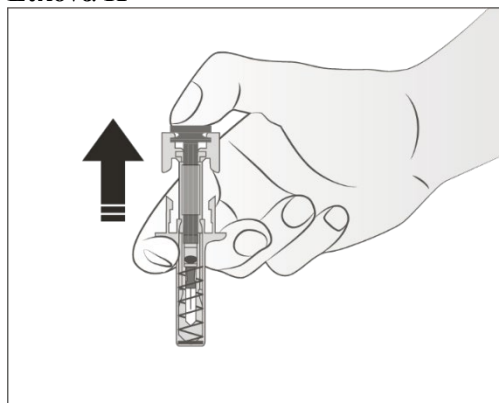
- Όταν θα έχετε πιάσει όλο το έμβολο προς τα κάτω, συνεχίστε να το πιέζετε για να διασφαλίσετε ότι έχει ενεθεί όλο το φάρμακο πριν απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα.
- Συνεχίστε να πιέζετε το έμβολο ενώ βγάζετε τη βελόνα από το δέρμα στην ίδια γωνία με την οποία εισήχθη (βλ. **Εικόνα Ι**).
- Εάν μετά την εισαγωγή της βελόνας, δεν μπορείτε να πιέσετε το έμβολο, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιήσετε μία νέα προγεμισμένη σύριγγα (ξεκινώντας ξανά από το Βήμα 2). Εάν αντιμετωπίζετε ακόμα δυσκολία, θα πρέπει να συμβουλευτείτε τον πάροχό σας υγειονομικής περίθαλψης.

**Εικόνα Ι**



- Μόλις η βελόνα έχει αφαιρεθεί πλήρως από το δέρμα, μπορείτε να απελευθερώσετε το έμβολο, επιτρέποντας στο περίβλημα της βελόνας να προστατεύσει τη βελόνα (βλ. **Εικόνα ΙΑ**).

**Εικόνα Κ**



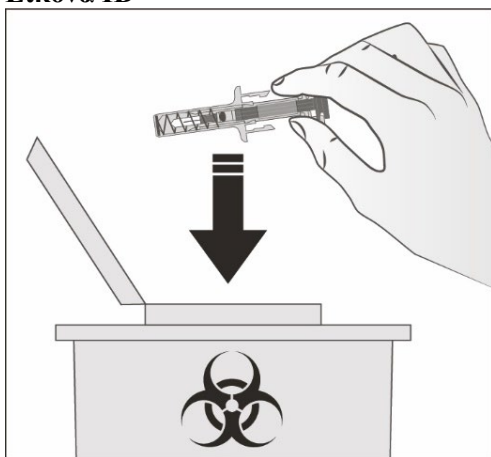
- Εάν βλέπετε σταγόνες αίμα στο σημείο της ένεσης, μπορείτε να πιέσετε το σημείο της ένεσης για 10 περίπου δευτερόλεπτα με ένα αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα.

- Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.
- Καταγράψτε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. Μπορεί να είναι χρήσιμο να καταγράψτε τυχόν απορίες ή ανησυχίες που τυχόν έχετε σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να τις απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

### **Βήμα 7. Απορρίψτε τη σύριγγα**

- Μην προσπαθήσετε να επαναποθετήσετε πάλι τη σύριγγα.
- Απορρίψτε τις χρησιμοποιημένες σύριγγες στον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη ή τον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Ζητήστε πληροφορίες από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τα σημεία από τα οποία μπορείτε να προμηθευτείτε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων ή σχετικά με τα άλλα είδη ανθεκτικού στα τρυπήματα περιέκτη που μπορείτε να χρησιμοποιήσετε για να απορρίψετε με ασφάλεια τις χρησιμοποιημένες σας σύριγγες, εάν δεν έχετε (βλ. **Εικόνα IB**).

**Εικόνα IB**



Ζητήστε από τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης οδηγίες σχετικά με τον σωστό τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών. Μπορεί να υπάρχουν τοπικές ή κρατικές διατάξεις σχετικά με τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιημένων συριγγών.

Μην απορρίπτετε χρησιμοποιημένες σύριγγες ή τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη στα οικιακά απορρίμματα και μην τις ανακυκλώνετε.

- Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας.
- Κρατάτε πάντα τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη σε σημείο που δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας (επίσης, γνωστή ως «αναφυλαξία», όταν πρόκειται για έντονη αντίδραση)**

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 την ένεση του Tuyoqy, θα πρέπει να αναζητήσετε αμέσως περίθαλψη για την αντιμετώπιση της επείγουσας κατάστασης.

**Συμβουλές προς τους ασθενείς σχετικά με τον πρώιμο εντοπισμό και τη θεραπεία για τον περιορισμό του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης**

Να βρίσκεστε σε εγρήγορση για τα πρώτα σημεία λοίμωξης, όπως είναι τα εξής:

- σωματικά άλγη, πυρετός, ρίγη
- βήχας, θωρακική δυσφορία/σφίξιμο, δύσπνοια
- ερυθρότητα, καύσος, μη συνηθισμένο πρήξιμο του δέρματος ή των αρθρώσεων
- κοιλιακό άλγος/ευαισθησία και/ή αλλαγή στη λειτουργία των εντέρων

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας και αναζητήστε ιατρική συμβουλή χωρίς καθυστέρηση εάν πιστεύετε ότι μπορεί να έχετε αρχίσει να εμφανίζετε λοίμωξη.

**Εάν έχετε ανησυχίες ή ερωτήσεις σχετικά με τη σύριγγα, επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Tuyogy 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 το παρόν φύλλο οδηγιών, θα λάβετε μία **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tuyogy.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tuyogy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tuyogy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tuyogy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tuyogy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tuyogy και ποια είναι η χρήση του

Το Tuyogy περιέχει τη δραστική ουσία τοσιλιζουμάμπη, η οποία είναι πρωτεΐνη παραγόμενη από ειδικά ανοσοκύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) που μπλοκάρει τη δράση μιας συγκεκριμένης 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 Tuyogy χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA)**, μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
- **ενηλίκων με σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA)**, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Tuyogy βοηθά στη μείωση των συμπτωμάτων της RA, όπως πόνος και πρήξιμο στις αρθρώσεις, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την ικανότητά σας να εκτελείτε καθημερινές δραστηριότητες. Έχει αποδειχθεί ότι το Tuyogy επιβραδύνει τη βλάβη του χόνδρου και του οστού των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικές καθημερινές δραστηριότητες.

Το Tuyogy χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη RA, που ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Tuyogy μπορεί να χορηγηθεί μόνο του εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι η μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη.

- **ενήλικων 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 Tyogy μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και στις φλέβες στο κεφάλι, στον λαιμό και στα 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 Tyogy στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συντομότερο χρονικό διάστημα, ενώ εξακολουθεί να ελέγχεται η GCA/GKA.

- **παιδιών και εφήβων, ηλικίας 12 ετών και άνω, με ενεργή συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (συστηματική ΝΙΑ)**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς επίσης πυρετό και εξάνθημα.

Το Tyogy χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της Συστηματικής ΝΙΑ. 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 (πολυαρθρική ΝΙΑ)**. Πρόκειται για μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις.

Το Tyogy 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 Tyogy

### Μην χρησιμοποιήσετε το Tyogy

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίσετε αλλεργία στην τοσιλιζουμάπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- 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 Tyogy.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tyogy.

- 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 σας έχει πει να πάρετε την επόμενη δόση, εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του Tyogy.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοιμώξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tyogy μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να ανταποκρίνεται σε λοιμώξεις και μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα

εμφάνισης νέας λοίμωξης.

- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα ελέγξει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tyogy. 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 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. Πριν χρησιμοποιήσετε το Tyogy, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει μια εξέταση αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατος.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να είναι ενήμεροι με όλους τους εμβολιασμούς τους πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Tyogy. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyogy.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λάβετε το Tyogy.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτοί οι παράγοντες πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyogy.
- 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 Tyogy, για να διαπιστωθεί εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά ηπατικά ένζυμα.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tyogy δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Το Tyogy δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με Συστηματική ΝΙΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 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 μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Tyogy.

### **Άλλα φάρμακα και Tyogy**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα (ή εάν τα παίρνει το παιδί σας, εάν αυτό είναι ο ασθενής). Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή.

Το Tyogy μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων και η δόση αυτών ενδέχεται να χρειαστεί 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 rhenprocoumon, 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 Tuyoory δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (συστηματική ΝΙΑ), της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (πολυαρθρική ΝΙΑ) ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας (ΓΚΑ).

### **Κόηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Tuyoory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη**, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

**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 το Tuyoory** και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tuyoory περνά στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νοιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

### **Το Tuyoory περιέχει πολυσορβικό**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,27 mg πολυσορβικού 80 (E 433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 162 mg/0,9 mL, που ισοδυναμούν με 0,3 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας οποιαδήποτε γνωστή αλλεργία.

## **3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tuyoory**

Να χρησιμοποιείτε πάντα αυτό το φάρμακο ακριβώς όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή τον νοσοκόμο σας. Ελέγξτε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν δεν είστε βέβαιοι.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας ή της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας.

### **Η συνιστώμενη δόση**

Η δόση για τους ενήλικες με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

### **Χρήση σε εφήβους με Συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)**

**Η συνήθης δόση του Tuyoory εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας), μία φορά κάθε εβδομάδα.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

### **Χρήση σε εφήβους με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)**

#### **Η συνήθης δόση του Tuyooy εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.**

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**.
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία παιδιών κάτω των 12 ετών.

Το Tuyooy χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Στην αρχή, ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας μπορεί να χορηγήσει το Tuyooy με ένεση. Ωστόσο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι μπορείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση του Tuyooy. Σε αυτή την περίπτωση θα λάβετε εκπαίδευση για το πώς να κάνετε την ένεση του Tuyooy. Οι γονείς και οι φροντιστές θα λάβουν εκπαίδευση για το πώς να χορηγούν την ένεση του Tuyooy σε ασθενείς που δεν μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση, όπως τα παιδιά.

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

Μετά την αφαίρεση του καλύμματος, η ένεση πρέπει να ξεκινήσει μέσα σε **3 λεπτά** (βλ. παράγραφο 5 του φύλλου οδηγιών)

Απευθυνθείτε στον 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 περισσότερο Tuyooy από όσο πρέπει**

Επειδή το Tuyooy χορηγείται σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική δόση. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

#### **Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένας έφηβος με συστηματική ΝΙΑ παραλείπει ή ξεχάσει μια δόση**

Επειδή το Tuyooy χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική δόση. 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 χάσετε την εβδομαδιαία ή ανά δύο εβδομάδες δόση σας για περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε βέβαιοι τότε να κάνετε την ένεση του Tuyooy, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείπει ή ξεχάσει μια δόση**

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Tuyooy 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 μια δόση παραλειφθεί για περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε βέβαιοι τότε να κάνετε την ένεση του Tuyooy, καλέστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

### **Εάν διακόψετε τη χρήση του Tuyoory**

Δεν πρέπει να διακόψετε τη χρήση του Tuyoory χωρίς να 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 αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Tuyoory.

#### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.*

**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

**Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:**

- πυρετός και ρίγη
- φλύκταινες στο στόμα ή στο δέρμα
- πόνος στο στομάχι

**Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:**

*Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στα 1000 άτομα*

- κόπωση
- κοιλιακό άλγος
- ίκτερος (κίτρινος δυσχρωματισμός του δέρματος ή των ματιών)

**Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **το συντομότερο δυνατόν**.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα*

- 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 της θέσης ένεσης

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα*

- 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) χαμηλά στα πόδια, 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα*

- 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 επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα*

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρες αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

#### **Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:**

*Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10000 άτομα*

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων σε εξετάσεις αίματος
- ηπατική ανεπάρκεια

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA 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 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](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Tygory**

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 επισήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

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

Διατηρείτε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται 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 κιτρινωπό, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Η συσκευή τύπου πέννας 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 συσκευή τύπου πέννας δε χρησιμοποιείται εντός 3 λεπτών μετά την απομάκρυνση του πώματος, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρुπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Εάν, μετά την πίεση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας πάνω στο δέρμα, ο μπλε δείκτης δεν μετακινηθεί, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε δοχείο ανθεκτικό στη διάτρηση. **Μην** προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

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 Tuyogy**

- Η δραστική ουσία είναι η τοσιλιζουμάμπη.  
Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 162 mg τοσιλιζουμάμπης σε 0,9 mL.
- Τα άλλα συστατικά είναι L-ιστιδίνη, L-ιστιδίνης μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, L-βαλίνη, L-μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E 433) και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tuyogy περιέχει πολυσορβικό»).

### **Εμφάνιση του Tuyogy και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Tuyogy είναι ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό.

Το Tuyogy διατίθεται ως προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας 0,9 mL που περιέχει 162 mg ενέσιμου διαλύματος τοσιλιζουμάμπης.

Κάθε συσκευασία περιέχει 4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και οι πολυσυσκευασίες περιέχουν 12 (3 συσκευασίες των 4) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ουγγαρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με αυτό το προϊόν και τα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα εκπαιδευτικά υλικά για ασθενείς διατίθενται επίσης με σάρωση του παρακάτω κωδικού QR ή του εξωτερικού κουτιού με smartphone. Οι ίδιες πληροφορίες είναι επίσης διαθέσιμες στον ακόλουθο σύνδεσμο URL: [www.tuyoryinfo.com](http://www.tuyoryinfo.com)

Περιλαμβάνεται κωδικός QR

επτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Τι πρέπει να γνωρίζετε για να χρησιμοποιήσετε με ασφάλεια την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuogy.**

Διαβάστε και ακολουθήστε τις Οδηγίες Χρήσης που συνοδεύουν την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuogy πριν τη χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά και κάθε φορά που ανανεώνετε τη συνταγή. Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuogy για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι ο πάροχος υγειονομικής σας περίθαλψης σας δείχνει τον σωστό τρόπο χρήσης της.

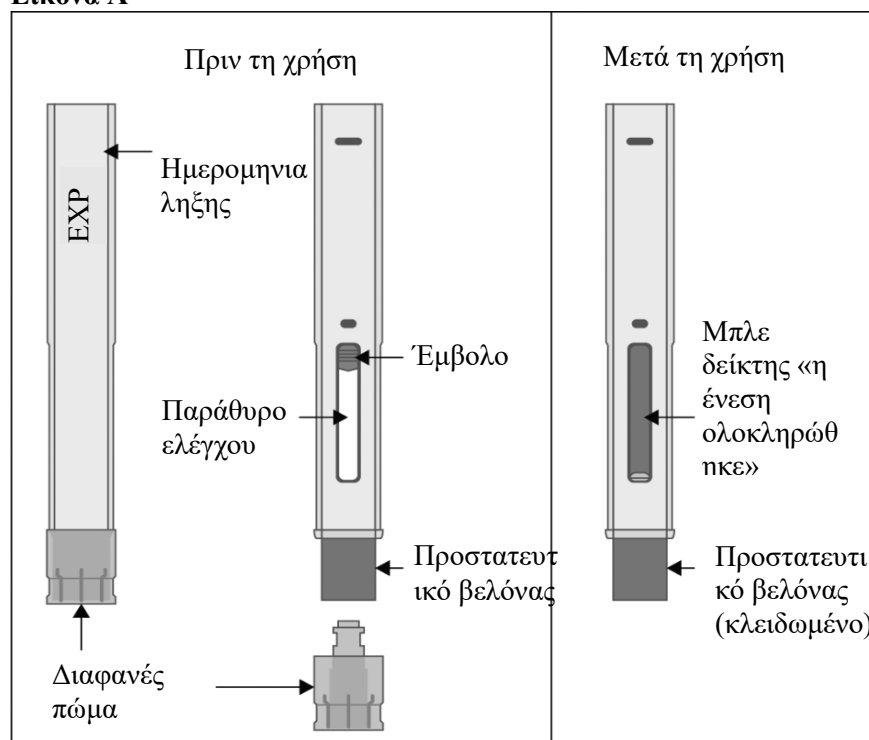
**Σημαντικό:** Φυλάσσετε τις μη χρησιμοποιημένες προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας στο αρχικό κουτί και διατηρείτε τις στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C. **Μην καταψύχετε.**

Να φυλάσσετε πάντα την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για προστασία από νερό, υγρασία, σκόνη και θερμότητα. Μην εκθέτετε ποτέ την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε ακραίες θερμοκρασίες ή απευθείας στο ηλιακό φως.

- **Μην αφαιρέσετε το πόμα της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση του Tuogy.**
- **Μην αποσυνδέετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας οποιαδήποτε στιγμή.**
- **Μην επαναχρησιμοποιείτε την ίδια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας διαπερνώντας τα ρούχα.**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τη σωστή λειτουργία της.**
- **Μην αφήνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας χωρίς επιτήρηση.**
- **Φυλάσσετε σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν έχει καταψυχθεί. Απορρίψτε το προϊόν εάν έχει παγώσει.**

Μέρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Tuogy (βλ. **Εικόνα Α**).

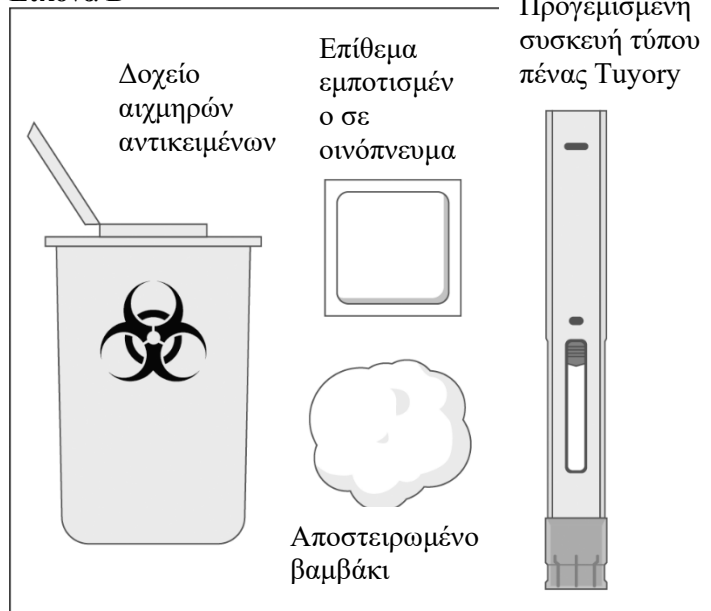
**Εικόνα Α**



**Υλικά που χρειάζονται για μία ένεση με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuogy (βλ. Εικόνα Β)**

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou
- 1 Επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα
- 1 Αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
- 1 Ανθεκτικός στα τρυπήματα περιέκτης ή περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων για την ασφαλή απόρριψη του πύματος της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας και της χρησιμοποιημένης προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας (βλ. **Βήμα 4 «Απόρριψη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας»**)

**Εικόνα Β**



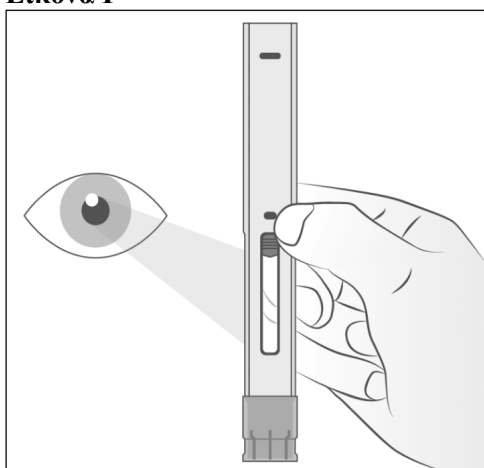
### **Βήμα 1. Προετοιμασία για την ένεση Tuoyou**

Βρείτε έναν άνετο χώρο με καθαρή, επίπεδη επιφάνεια εργασίας. Βγάλτε το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το ψυγείο.

- Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά, ελέγξτε για να βεβαιωθείτε ότι είναι κατάλληλα σφραγισμένο. **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το κουτί φαίνεται ότι είναι ήδη ανοιγμένο.
- Βεβαιωθείτε ότι το κουτί της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας δεν έχει καταστραφεί. **Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou, εάν το κουτί φαίνεται να έχει καταστραφεί.
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Μη** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, καθώς η χρήση της ενδέχεται να μην είναι ασφαλής.
- Ανοίξτε το κουτί και αφαιρέστε 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou μιας χρήσης από το κουτί.
- Επανατοποθετήστε στο ψυγείο τυχόν προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας που υπάρχουν στο κουτί.
- **Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou (βλ. Εικόνα Α). Μη** τη χρησιμοποιείτε εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, καθώς η χρήση της ενδέχεται να μην είναι ασφαλής. Εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει, απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.
- **Βεβαιωθείτε ότι η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν είναι κατεστραμμένη.** Μη χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν φαίνεται ότι έχει καταστραφεί ή σε περίπτωση τυχαίας πτώσης της.
- **Μην** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το κάλυμμα λείπει ή δεν είναι καλά στερεωμένο.

- Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε καθαρή επίπεδη επιφάνεια και αφήστε την για 45 λεπτά ώστε να φθάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Εάν δεν αφήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου, αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση και να απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος για να κάνετε την ένεση.
- **Μην** επισπεύδετε τη διαδικασία θέρμανσης με κανένα άλλο τρόπο, όπως με τη χρήση φούρνου μικροκυμάτων ή την τοποθέτηση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας σε ζεστό νερό.
- **Μην** αφήνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας να θερμανθεί στο άμεσο ηλιακό φως.
- **Μην αφαιρείτε το πόμα ενώ αφήνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuoyoy να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.**
- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuoyoy με το πόμα προς τα κάτω (**βλ. Εικόνα Γ**)

**Εικόνα Γ**



- Κοιτάξτε το υγρό μέσα από το διαφανές παράθυρο ελέγχου. Ελέγξτε το υγρό στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuoyoy (**βλ. Εικόνα Γ**). Το υγρό πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο. **Μην** κάνετε την ένεση του Tuoyoy εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή έχει σβώλους ή σωματίδια, διότι μπορεί να μην είναι ασφαλές για χρήση. Απορρίψτε με ασφάλεια την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων και πάρτε μια νέα.
- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

## **Βήμα 2. Επιλέξτε και προετοιμάστε το σημείο της ένεσης**

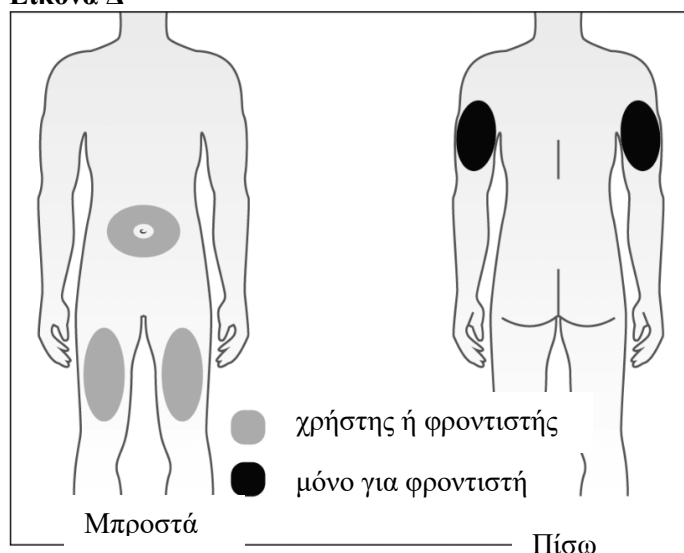
### **Επιλέξτε το σημείο της ένεσης**

- Τα συνιστώμενα σημεία της ένεσης είναι το μπροστινό τμήμα των μηρών σας ή η κοιλιά, εξαιρουμένης της περιοχής διαμέτρου 5 εκατοστών περιμετρικά του αφαλού (**βλ. Εικόνα Δ**).
- Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί η εξωτερική περιοχή του μπράτσου, μόνο εφόσον η ένεση χορηγείται από φροντιστή. Μην επιχειρείτε να κάνετε μόνοι σας την ένεση στην περιοχή του μπράτσου (**βλ. Εικόνα Δ**).

### **Εναλλαγή των σημείων της ένεσης**

- Κάθε φορά που κάνετε ένεση θα πρέπει να χρησιμοποιείτε διαφορετική περιοχή, η οποία θα πρέπει να απέχει τουλάχιστον 2,5 εκατοστά 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.

**Εικόνα Δ**



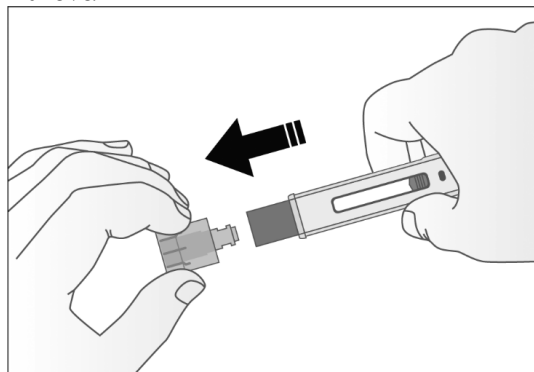
### **Προετοιμάστε το σημείο της ένεσης**

- Καθαρίστε την περιοχή της ένεσης με κυκλικές κινήσεις χρησιμοποιώντας επίθεμα εμποτισμένο σε οινόπνευμα και αφήστε το να στεγνώσει για να μειώσετε τον κίνδυνο λοίμωξης. **Μην** αγγίζετε την περιοχή της ένεσης πριν από τη χορήγηση της ένεσης.
- **Μην** αερίσετε ή φυσήξετε την καθαρή περιοχή.

### **Βήμα 3. Χορήγηση του Tuyoqy**

- Κρατήστε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuyoqy με το ένα χέρι. Τραβήξτε το κάλυμμα με δύναμη χρησιμοποιώντας το άλλο χέρι (**Βλέπε Εικόνα Ε**).
- **Μην** στρίβετε το κάλυμμα. Τραβήξτε το κάλυμμα ευθεία από την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το κάλυμμα, ζητήστε βοήθεια από φροντιστή ή επικοινωνήστε με τον πάροχο υγειονομικής σας περίθαλψης.

**Εικόνα Ε**



**Σημαντικό: Μην αγγίζετε το προστατευτικό της βελόνας που βρίσκεται στην άκρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας (εκεί από όπου βγαίνει η βελόνα) (βλ. Εικόνα Α).**

Μην επανατοποθετήσετε το πόμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ούτε να αγγίζετε τη βελόνα με τα δάχτυλά σας, και μην αφήσετε τη βελόνα να αγγίξει οτιδήποτε.

- Απορρίψτε το πόμα σε έναν περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων.
- Αφού αφαιρέσετε το κάλυμμα, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας είναι έτοιμη για χρήση. Εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν χρησιμοποιηθεί μέσα σε 3 λεπτά από την αφαίρεση του πόματος, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας θα πρέπει να απορριφθεί στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων, και πρέπει να χρησιμοποιηθεί νέα προγεμισμένη συσκευή

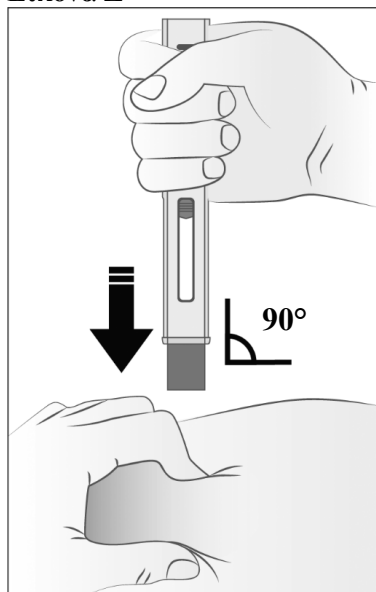
τύπου πέννας.

- Μην επανατοποθετήσετε ποτέ το κάλυμμα μετά την αφαίρεσή του.
- Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας άνετα στο 1 χέρι από το πάνω μέρος, ώστε να μπορείτε να βλέπετε την περιοχή του Παραθύρου της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.
- Με το ελεύθερο χέρι σας, ανασηκώστε απαλά μία δίπλωση δέρματος στο σημείο που καθαρίσατε, για να προετοιμάσετε μια σταθερή θέση ένεσης (**βλ. Εικόνα ΣΤ**). Για τη σωστή ενεργοποίηση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, απαιτείται μια σταθερή θέση ένεσης.

**Εικόνα ΣΤ**

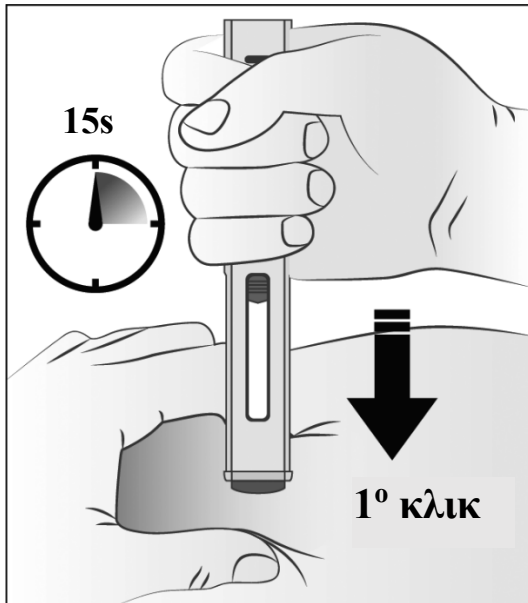


**Εικόνα Ζ**



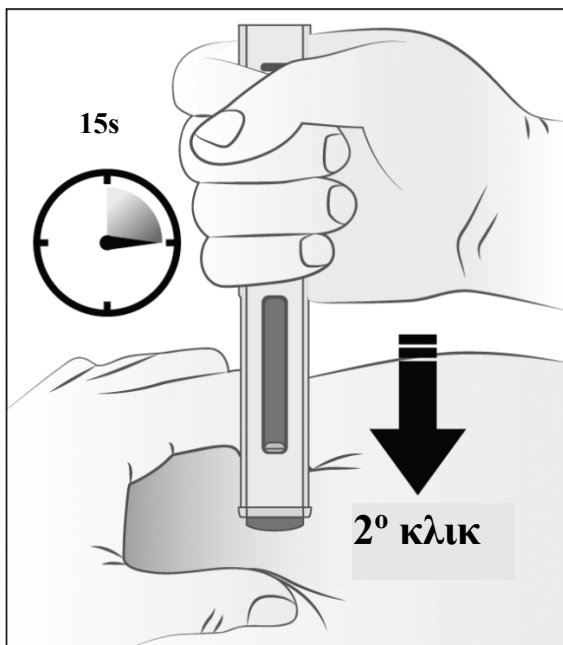
- Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε το δέρμα για να διασφαλίσετε ότι πραγματοποιείτε την ένεση κάτω από το δέρμα (στον λιπώδη ιστό) αλλά όχι βαθύτερα (στον μυ). Η ένεση στον μυ θα μπορούσε να οδηγήσει σε δυσφορία κατά την ένεση.
- Τοποθετήστε το περίβλημα βελόνας της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας επάνω στο ανασηκωμένο δέρμα σε γωνία 90° (**βλ. Εικόνα Ζ**).
- Είναι σημαντικό να χρησιμοποιήσετε τη σωστή γωνία ώστε το φάρμακο να χορηγηθεί στο υποδόριο λίπος, διαφορετικά, η ένεση μπορεί να είναι επώδυνη και το φάρμακο μπορεί να μην λειτουργήσει.
- Πιέστε και κρατήστε σταθερά το προστατευτικό της βελόνας σε γωνία 90° πάνω στο τσιμπημένο δέρμα για να ξεκινήσει η ένεση. Ένα πρώτο «κλικ» σηματοδοτεί την έναρξη της ένεσης (**βλ. Εικόνα Η**).

**Εικόνα Η**



- Συνεχίστε να ανασηκώνετε το δέρμα ενώ κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της.
- **Μην** μετακινείτε, γέρνετε, περιστρέφετε ή στρίβετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας κατά τη διάρκεια της ένεσης.
- **Μην** αλλάζετε τη γωνία της ένεσης αφού η βελόνα έχει εισαχθεί στο δέρμα. Η αλλαγή της γωνίας μπορεί να προκαλέσει λύγιση ή σπάσιμο της βελόνας. Μια λυγισμένη ή σπασμένη βελόνα μπορεί να παραμείνει κολλημένη στο σώμα ή να παραμείνει πλήρως κάτω από το δέρμα.
- Συνεχίστε να κρατάτε σταθερά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της πάνω στο δέρμα μέχρι να ακουστεί το δεύτερο «κλικ» και ο μπλε δείκτης να σταματήσει να κινείται και να γεμίσει πλήρως το παράθυρο ελέγχου (βλ. **Εικόνα Θ**).
- Η ένεση μπορεί να διαρκέσει έως **15 δευτερόλεπτα**.

**Εικόνα Θ**



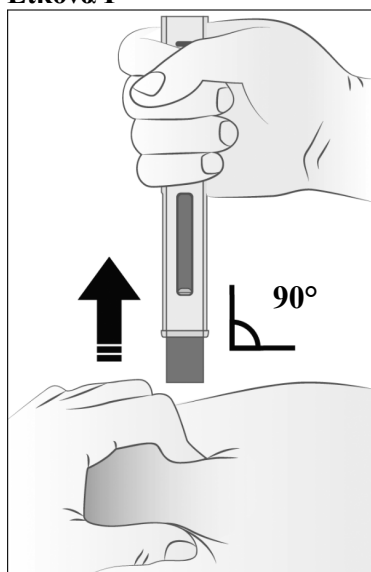
- Ελέγξτε το παράθυρο ελέγχου ώστε να έχει γεμίσει με τον μπλε δείκτη πριν σηκώσετε την συσκευή τύπου πένας από το δέρμα.

- Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα σε γωνία 90 μοιρών. Μην γέρνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας κατά την αφαίρεση.

Η ένεση ολοκληρώθηκε. Η βελόνα παραμένει κρυμμένη μέσα στο προστατευτικό της, το οποίο παρέχει προστασία από τρύπημα (βλ. **Εικόνα I**).

- Εάν η περιοχή του Παραθύρου δεν έχει γεμίσει από τον μπλε δείκτη, τότε:
  - Το περίβλημα της βελόνας ενδέχεται να μην έχει ασφαλίσει. **Μην** αγγίζετε το περίβλημα της βελόνας της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, καθώς ενδέχεται να τραυματιστείτε με τη βελόνα. Εάν η βελόνα δεν έχει καλυφθεί, τοποθετήστε προσεκτικά την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων για να αποφευχθεί τυχόν τραυματισμός με τη βελόνα.
  - Ενδέχεται να μην έχετε λάβει ολόκληρη τη δόση του Tuoyoy. **Μην** προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μην επαναλάβετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

**Εικόνα I**



#### **Μετά τη χορήγηση της ένεσης**

- Ενδέχεται να παρατηρηθεί μικρή αιμορραγία στο σημείο της ένεσης. Μπορείτε να πιέσετε το σημείο της ένεσης με ένα βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τρίβετε το σημείο της ένεσης.
- Εάν είναι απαραίτητο, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό επίδεσμο.
- Καταγράψτε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. Μπορεί να είναι χρήσιμο να καταγράψετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες που τυχόν έχετε σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να τις απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

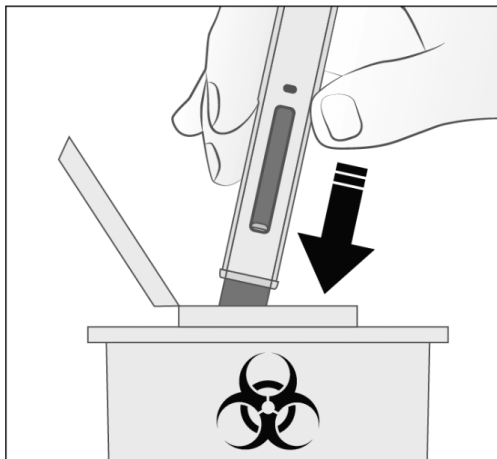
#### **Βήμα 4. Απόρριψη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας.**

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tuoyoy δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιείται.
- Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στον περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (βλ. «**Πώς απορρίπτω τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας που έχουν χρησιμοποιηθεί;**»)
- **Μην** επανατοποθετείτε το πώμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.
- Εάν η ένεση χορηγείται από άλλο άτομο, απαιτείται επίσης να επιδεικνύεται προσοχή κατά την αφαίρεση και απόρριψη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, προκειμένου να αποφευχθεί ο τυχόν τραυματισμός με τη βελόνα και η μετάδοση λοιμώξεων.

**Πώς απορρίπτω τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας που έχουν χρησιμοποιηθεί;**

- Τοποθετήστε αμέσως μετά τη χρήση τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou και το κάλυμμα στο δοχείο αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **Εικόνα 1Α**).
- **Μην πετάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το κάλυμμα στα οικιακά απορρίμματα και μην τα ανακυκλώνετε.**

**Εικόνα Κ**



- Απορρίψτε όλο τον περιέκτη σύμφωνα με τις οδηγίες του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης ή του φαρμακοποιού σας.
- Κρατάτε πάντα τον ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη σε σημείο που δεν το βλέπουν και δεν το προσεγγίζουν τα παιδιά.

**Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou και τον περιέκτη απόρριψης σε θέση που δεν προσεγγίζουν τα παιδιά. Καταγράψτε την ένεσή σας**

- Καταγράψτε την ημερομηνία, την ώρα και το μέρος του σώματος που πραγματοποιήσατε την ένεση. Μπορεί να είναι χρήσιμο να καταγράψετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες που τυχόν έχετε σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να τις απευθύνετε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

**Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tuoyou, μιλήστε με τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης που είναι εξοικειωμένος με το Tuoyou.**