

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.1

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα mL πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg τοκιλιζουμάμπης*.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg τοκιλιζουμάμπης* σε 4 mL (20 mg/mL). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg τοκιλιζουμάμπης* σε 10 mL (20 mg/mL). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg τοκιλιζουμάμπης* σε 20 mL (20 mg/mL).

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε φιαλίδιο των 80 mg περιέχει 0.96 mg νατρίου και 0.8 mg (0.2 mg/mL) πολυσορβικού 80. Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει 2.4 mg νατρίου και 2 mg (0.2 mg/mL) πολυσορβικού 80. Κάθε φιαλίδιο των 400 mg περιέχει 4.8 mg νατρίου και 4 mg (0.2 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 και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5.7-6.3 και ωσμωμοριακότητα 200-300 mOsm/kg..

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)

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

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

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

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

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA)

Το Tyenpe ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού NIA σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Tyenpe μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου η αγωγή με MTX δεν είναι κατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική NIA)

Το Tyenpe σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής NIA (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη oligoarthritis) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX. Το Tyenpe μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνέχιση της αγωγής με MTX.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της PA, της COVID-19, της συστηματικής NIA, της πολυαρθρικής NIA ή του CRS.

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν Tyenpe πρέπει να χορηγείται 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 μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών (βλ. παράγραφο 4.4).

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, μείωση δόσης της τοκιλιζουμάμπης σε 4 mg/kg ή διακοπή της τοκιλιζουμάμπης έως ότου η αμινοτρανσφεράση της

	αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν. Επανεκκίνηση με 4 mg/kg ή 8 mg/kg, αναλόγως ποια είναι κλινικά κατάλληλη.
> 3 έως 5 x ULN (επιβεβαιωμένη με επαναληπτικές δοκιμασίες, βλ. παράγραφο 4.4).	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN, να διακοπεί η θεραπεία.
> 5 x ULN	Διακοπή θεραπείας.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) μικρότερο από $2 \times 10^9/L$.

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα $\times 10^9/L$)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί $> 1 \times 10^9/L$ 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 $\times 10^3/\mu L$)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων $> 100 \times 10^3/\mu L$, 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg. Το διάστημα μεταξύ των δύο εγχύσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες.

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

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

Είδος εργαστηριακού ελέγχου	Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
Ηπατικό ένζυμο	>10x ULN	Η χορήγηση του τοκιλιζουμάμπης δεν συνιστάται
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1 x 10 ⁹ /L	
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 10 ³ /μL	

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρική)

Η συνιστώμενη δοσολογία για τη θεραπεία CRS που χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 60 λεπτών είναι 8 mg / kg σε ασθενείς βάρους μεγαλύτερου ή ίσου με 30 kg ή 12 mg / kg σε ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg. Η τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης. Το διάστημα μεταξύ διαδοχικών δόσεων πρέπει να είναι τουλάχιστον 8 ώρες. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση δεν συνιστώνται σε ασθενείς με CRS.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

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 τοκιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η τοκιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

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. Μεταβολή της δόσης πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενή με το χρόνο.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη 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 Tyenpe εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

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

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ / L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ / L επανέναρξη της τοκιλιζουμάμπης.
ANC < 0,5	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοκιλιζουμάμπη εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ³ / μL)	Αντιμετώπιση
--	--------------

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

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

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

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

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 του ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση σχετικά με τη δοσολογία.

Διακοπές της δόσης της τοκιλιζουμάμπης για τις ακόλουθες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές συνιστώνται σε ασθενείς με πολυαρθρική NIA 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 τοκιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί έως ότου αξιολογηθεί η κλινική κατάσταση. Καθώς υπάρχουν πολλές συνθήκες συννοσηρότητας που μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές στην πολυαρθρική NIA, η απόφαση να διακοπεί η χορήγηση Tyenpe εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερη Φυσιολογική (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το όριο, διακοπή της τοκιλιζουμάμπης έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)/ η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.

> 3 έως 5x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN.
> 5x ULN	Διακοπή Tyenpe. Η απόφαση να διακοπεί η τοκιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ /L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης.
ANC 0,5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ /L επανέναρξη της τοκιλιζουμάμπης.
ANC < 0,5	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοκιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x 10 ³ /mL)	Αντιμετώπιση
50 έως 100	Τροποποίηση της δόσης της συγχωρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο. Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί >100 x 10 ³ /mL επανέναρξη του της τοκιλιζουμάμπης.
< 50	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η τοκιλιζουμάμπη στην πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

Η μείωση της δόσης της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να

επανεξετάζεται με προσοχή σε έναν ασθενή που δεν παρουσιάζει βελτίωση εντός της χρονικής αυτής διάρκειας.

CRS

Η τοκιλιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (2 ετών και άνω) στην ίδια δοσολογία με τους ενήλικες για το CRS. Βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης, υποενότητα Σύνδρομο Απελευθέρωσης Κυτοκινών (CRS) (ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς).

Τρόπος χορήγησης

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

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

Ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με θανατηφόρα έκβαση σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της τοκιλιζουμάμπης (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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 NIA ή πολυαρθρική NIA που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να αναφέρουν τα συμπτώματά τους) και στους γονείς/κηδεμόνες των ασθενών με συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA, 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 PA, της συστηματικής NIA και της πολυαρθρικής NIA, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από λανθάνουσα TB πριν από την έναρξη της αγωγής με τοκιλιζουμάμπη. 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. ιός ηπατίτιδας B) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη PA. Σε κλινικές δοκιμές με τοκιλιζουμάμπη, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν θετικοί στην ηπατίτιδα.

Επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας

Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας δεν έχουν αναφερθεί συχνά με την τοκιλιζουμάμπη σε ασθενείς με PA (βλ. παράγραφο 4.8). Το φαρμακευτικό αυτό 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 θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την έγχυση της τοκιλιζουμάμπης. (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 της θεραπείας. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, η χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και η θεραπεία να διακοπεί μόνιμα.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν

συχνά με αγωγή με τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με το τοκιλιζουμάμπη. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης της χολερυθρίνης.

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

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

Στους ασθενείς με PA, πολυαρθρική NIA και συστηματική NIA, οι ALT/AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη 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 προηγούμενη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) χαμηλότερο από $2 \times 10^9/\text{L}$. Η έναρξη της αγωγής με τοκιλιζουμάμπη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με PA, συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA που αναπτύσσουν 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 ξεκάθαρη συσχέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετερόφιλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το τοκιλιζουμάμπη 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 συστηματική NIA και τους ασθενείς με πολυαρθρική 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 τοκιλιζουμάμπη (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 συστηματική NIA, πολυαρθρική NIA και PA 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 το τοκιλιζουμάμπη 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 δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της πιθανής εμφάνισης κακοήθειας μετά από έκθεση σε τοκιλιζουμάμπη. Οι μακροπρόθεσμες αξιολογήσεις ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εμβολιασμοί

Τα εμβόλια από ζώντες ιούς και τα εμβόλια από εξασθενημένους ζώντες ιούς δεν πρέπει να χορηγούνται σε συνδυασμό με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, καθώς η κλινική ασφάλεια δεν έχει επιβεβαιωθεί. Σε μία τυχαιοποιημένη δοκιμή ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με PA υπό θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 συστηματική NIA και οι ασθενείς με πολυαρθρική NIA 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 PA 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 τοκιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με PA, ασθενείς με συστηματική NIA ή ασθενείς με πολυαρθρική NIA. Δεν συνιστάται η χρήση του φαρμακευτικού αυτού προϊόντος σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Ασθενείς με COVID-19

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

Λοιμώξεις

Σε ασθενείς με COVID-19, το φαρμακευτικό αυτό 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 τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό επαναλαμβανόμενων ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες 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 τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να εξισορροπεί το πιθανό όφελος από τη θεραπεία της COVID-19 έναντι των πιθανών κινδύνων της οξείας θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19 με αυξημένη ALT ή AST πάνω από 10 x ULN, δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Σε ασθενείς με COVID-19, η ALT/AST θα πρέπει να παρακολουθείται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Σε ασθενείς με COVID-19 που αναπτύσσουν $ANC < 1 \times 10^9 /L$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^3 /\mu L$, η χορήγηση της θεραπείας δεν συνιστάται. Τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις ισχύουσες τυπικές κλινικές πρακτικές, βλέπε 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 εμφανιστεί σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Σε κλινικές δοκιμές, η τοκιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης των MAS.

Νάτριο

Μετά την αραίωση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9%, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 221,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 800 mg, που ισοδυναμεί με το 11,1 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg, 2 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg και 4 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg, που ισοδυναμεί με 0,2 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 διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

Η ταυτόχρονη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 10 mg/kg τοκιλιζουμάμπη 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, ΜΣΑΦ ή κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοκιλιζουμάμπης.

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 τοκιλιζουμάμπη.

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

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

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξαιμικευμένα 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, phenprocoumon, 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 τοκιλιζουμάμπης στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

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

Η τοκιλιζουμάμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το τοκιλιζουμάμπη 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 ήταν 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 (ήταν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, δυσκοιλιότητα και ουρολοίμωξη).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοκιλιζουμάμπης 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 MedDRA (SOC). 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 ($> 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δε μπορούν να εκτιμηθούν 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 τοκιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή με βάση εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ Σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός έρπης στοματικός, Έρπητας ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	
Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός		
Μεταβολικές και θρεπτικές 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, Εξέλικωση του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Ηπατοχολικές διαταραχές				Επαγόμενη από αγωγή ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος,	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	
Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας			
Διερευνήσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

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

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

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

Ασθενείς με COVID 19

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

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, που παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA στον Πίνακα 2, έχουν κριθεί από συμβάντα που συνέβησαν σε τουλάχιστον 3 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 ενεργειών¹ που προσδιορίστηκαν από τον συγκεντρωτικό, αξιολογήσιμο ως προς την ασφάλεια, πληθυσμό από τις κλινικές δοκιμές της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με COVID-19²

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα (SOC) κατά MedDRA	Προτιμώμενοι Όροι και συχνότητα Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος, Αϋπνία
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Ναυτία
Ηπατοχολικές διαταραχές	Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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 τοκιλιζουμάμπη παρατίθενται στον Πίνακα 3 και παρουσιάζονται κατά κατηγορίες οργανικού συστήματος (SOC) MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) ή όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$).

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

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα (SOC) κατά MedDRA	Προτιμώμενος όρος	Συχνότητα		
		Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις				
	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
	Ρινοφαρυγγίτιδα	πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος				

	Κεφαλαλγία	πολυαρθρική NIA	συστηματική NIA	
Γαστρεντερικές διατα	ραχές			
	Ναυτία		πολυαρθρική NIA	
	Διάρροια		πολυαρθρική NIA, συστηματική NIA	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης				
	Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις		πολυαρθρική NIA ¹ , συστηματική NIA ²	
Διερευνήσεις				
	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 6-μηνιαίες ελεγχόμενες δοκιμές το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με αγωγή με DMARD ήταν 127 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε σύγκριση με 112 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοκιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη σε έκθεση.

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

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

Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων 6μηνιαίων κλινικών μελετών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης

ήταν 0,26 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάματα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοκιλιζουμάμπη αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίτιδας, στις οποίες συγκαταλέγονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, συρίγγια και απόστημα. *Αντιδράσεις*

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

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

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

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ουδετερόφιλα

Στις δμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετερόφιλων κάτω από $1 \times 10^9/l$ σε ποσοστό 3,4% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με 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 τοκιλιζουμάμπη 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 δμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

Αιμοπετάλια

Στις δμηνιαίες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του $100 \times 10^3 / \mu L$ σε ποσοστό 1,7% των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβάματα.

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

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

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

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

Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συχνότερες αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών σε μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών σε αγωγή με τοκιλιζουμάμπη και DMARD, η πλειονότητα των οποίων διέκοψαν μόνιμα την αγωγή με τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπη και DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

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

Λιπιδικές παράμετροι

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

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

Δερματικές αντιδράσεις

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

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 τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπης από τον συνολικό πληθυσμό που παρουσιάζεται στον Πίνακα 2. Σε αυτήν την υποομάδα, λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 27,8 % και στο 18,1 % των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη 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 ενδοφλεβίως τοκιλιζουμάμπης 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 ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με pJIA και συστηματική JIA ήταν παρόμοιου τύπου με αυτές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλ. παράγραφο 4.8.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ

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

Λοιμώξεις

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

Αντιδράσεις Σχετιζόμενες με την Έγχυση

Στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ, 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 τοκιλιζουμάμπη, 11 ασθενείς (5,9%) παρουσίασαν σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και 38 ασθενείς (20,2%) παρουσίασαν σύμβαμα μέσα σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση. Τα συνηθέστερα συμβάματα που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης ήταν η κεφαλαλγία, η ναυτία και η υπόταση και, σε διάστημα 24 ωρών από την έγχυση, ήταν η ζάλη και η υπόταση. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια και εντός 24 ωρών από την έγχυση ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΡΑ και συστηματική ΝΙΑ, βλ. παράγραφο 4.8.

Δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σχετιζόμενες με την τοκιλιζουμάμπη και χρήζουσες διακοπής της θεραπείας.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ουδετερόφιλα

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

Λιπιδικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο στη δοκιμή ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης WA19977 το 3.4

% και 10.4 % των ασθενών αντίστοιχα, εμφάνισαν αύξηση της τιμής της LDL-χοληστερόλης μετά την έναρξη της θεραπείας σε ≥ 130 mg / dL και της συνολικής τιμής της χοληστερόλης σε ≥ 200 mg / dL οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας δοκιμής.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με συστηματική NIA

Το προφίλ ασφάλειας της ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη (8 mg/kg ή 12 mg/kg με βάση το σωματικό βάρος). Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά τη χρονική στιγμή της αλλαγής από εικονικό φάρμακο σε τοκιλιζουμάμπη, λόγω της επιδείνωσης της νόσου, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης.

Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς με συστηματική NIA ήταν παρόμοιες ως προς το είδος με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με PA. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών 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 της ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης 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 ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης 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 που σχετίζονται με την έγχυση ορίζονται όλα τα συμβάματα που παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ή εντός 24 ωρών από μια έγχυση. Στην ελεγχόμενη φάση διάρκειας 12 εβδομάδων, 4% των ασθενών της ομάδας της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης και 5,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασε ένα σύμβαμα εντός 24 ωρών από την έγχυση. Στην ομάδα της τοκιλιζουμάμπης, τα συμβάματα συμπεριέλαβαν αλλά δεν περιορίστηκαν σε εξάνθημα, κνίδωση, διάρροια, επιγαστρική δυσφορία, αρθραλγία και κεφαλαλγία. Ένα από τα συμβάματα αυτά, η κνίδωση, θεωρήθηκε σοβαρή.

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

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης.

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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης, 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης.

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.

Λιπιδικές 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 στη δοκιμή.

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 στη δοκιμή.

Ασθενείς με CRS

Η ασφάλεια της τοκιλιζουμάμπης σε CRS έχει αξιολογηθεί σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές δοκιμές, όπου 51 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη 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 χημειοθεραπευτικές αντιγονικές υποδοχείς (CAR T κύτταρα). Χορηγήθηκε μια διάμεση τιμή της 1 δόσης τοκιλιζουμάμπης (εύρος, 1-4 δόσεις).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν 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 την τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης, παρότι παρατηρήθηκε δοσοπεριοριστική ουδετεροπενία.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

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

Μηχανισμός δράσης

Η τοκιλιζουμάμπη συνδέεται ειδικά και στους διαλυτούς και στους μεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η τοκιλιζουμάμπη αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω των sIL-6R και mIL-6R. Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από διάφορους κυτταρικούς τύπους, περιλαμβανομένων των κυττάρων 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 συνδεθεί με την παθογένεση νόσων, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονωδών νόσων, της οστεοπόρωσης και της νεοπλασίας.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με RA που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η αγωγή με τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της επιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη, 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 τοκιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 3 έως 5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στην τιμή έναρξης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν παρόμοια γενική εικόνα απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων μετά από τη χορήγηση τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

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

Ασθενείς με RA

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της τοκιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της RA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές δοκιμές. Στις δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς ³18 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 τοκιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, η τοκιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η τοκιλιζουμάμπη χορηγούνταν ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα DMARDs έναντι εικονικού φαρμάκου και άλλων DMARDs. Το κύριο καταληκτικό σημείο καθεμίας εκ των 5 μελετών ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 την εβδομάδα 24.

Στη Δοκιμή I αξιολογήθηκαν 673 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει MTX κατά το διάστημα των έξι μηνών πριν από την τυχαιοποίηση και που δεν είχαν διακόψει προηγούμενη αγωγή με MTX ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικών τοξικών επιδράσεων ή έλλειψης ανταπόκρισης. Η πλειονότητα (67%) των ασθενών δεν είχε λάβει ποτέ MTX. Χορηγούνταν δόσεις 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης 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, μια διετή δοκιμή με προγραμματισμένη ανάλυση την εβδομάδα 24, την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104, αξιολογήθηκαν 1.196 ασθενείς με ανεπαρκή κλινική ανταπόκριση στη MTX. Χορηγούνταν τυφλά δόσεις 4 ή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου κάθε τέσσερις εβδομάδες για 52 εβδομάδες σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή MTX (10 mg έως 25 mg την εβδομάδα). Μετά την εβδομάδα 52, όλοι οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν θεραπεία ανοικτής επισήμανσης με τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμή οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισήμανσης τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg το δεύτερο χρόνο. Το κύριο καταληκτικό σημείο την εβδομάδα 24 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 104 τα άλλα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων και η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας.

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

Στη Δοκιμή IV αξιολογήθηκαν 1.220 ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην υφιστάμενη ρευματολογική τους θεραπεία, η οποία περιλάμβανε ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάθε τέσσερις εβδομάδες χορηγούνταν δόσεις τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή DMARDs.

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη εμφάνισαν σε 6 μήνες στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20, 50, 70 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 4). Στη Δοκιμή I, αποδείχθηκε η ανωτερότητα της τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

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

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

Ασθενείς σε δοκιμές I – V είχαν μέσο Βαθμό Ενεργότητας της Νόσου (DAS28) 6,5–6,8 στην έναρξη. Σημαντική μείωση από την έναρξη σε DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς του ελέγχου (1.3-2.1). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν DAS28 με κλινική ύφεση (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη (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 μια συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%, 18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg μαζί με DMARDs έναντι της ομάδας που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARDs (p<0,03). Αντίστοιχα το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ύφεση DAS28 (DAS28 <2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) σε ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη 8mg/kg με DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη 4 mg/kg με DMARD (p<0,0001).

Πίνακας 4: Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες δοκιμές με εικονικό φάρμακο / MTX / DMARDs (% 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
	n=286	n=284	n=398	n=393	n=205	n=204	n=803	n=413	n=170	N=158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

Κριτήρια ACR - Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη

MTX - Μεθοτρεξάτη

PBO - Εικονικό φάρμακο

DMARD - Τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο

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

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

Σημαντική κλινική ανταπόκριση

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

Ακτινολογική ανταπόκριση

Στη Δοκιμή II, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX, η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αξιολογήθηκε από τις ακτινολογικές εξετάσεις και εκφράστηκε ως μεταβολή στην τροποποιημένη συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp αλλά και των επιμέρους παραμέτρων αυτής δηλ. τη βαθμολόγηση των διαβρώσεων και της στένωσης του μεσαρθρίου διαστήματος. Η αναστολή της δομικής βλάβης των αρθρώσεων αποδείχθηκε μέσω της σημαντικά μειωμένης ακτινολογικής εξέλιξης στους ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX ($p < 0,0001$) συγκριτικά με ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με εικονικό φάρμακο και MTX.

Πίνακας 5: Μέσος όρος ακτινολογικών μεταβολών μετά από 52 εβδομάδες στη Δοκιμή II

	PBO+ MTX (+TCZ από την εβδομάδα 24) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Συνολική βαθμολόγηση κατά Sharp-Genant	1,13	0,29*
Βαθμολόγηση διαβρώσεων	0,71	0,17*
Βαθμολόγηση JSN (στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος)	0,42	0,12**

PBO - Placebo

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη σε σύγκριση με ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν DMARDs. Κατά την παράταση της ανοικτής επισήμανσης Δοκιμής II, η βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας διατηρήθηκε για μέχρι 2 χρόνια. Την εβδομάδα 52, η μέση μεταβολή του HAQ-DI ήταν -0,58 στην ομάδα τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX συγκριτικά με -0,39 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και MTX. Η μέση μεταβολή του HAQ-DI διατηρήθηκε την εβδομάδα 104 στην ομάδα τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg και MTX (-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης με την αγωγή τοκιλιζουμάμπη 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.

Τοκιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπης στη μονοθεραπεία

Η δοκιμή VI (WA19924), μία διπλά τυφλή δοκιμή 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με αδαλιμουμάμπη, αξιολόγησε 326 ασθενείς με RA, οι οποίοι δεν ήταν ανθεκτικοί στη MTX ή στους οποίους η συνεχιζόμενη θεραπεία με MTX θεωρήθηκε ακατάλληλη (συμπεριλαμβανομένων εκείνων, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς στη MTX). Οι

ασθενείς στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπης 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 ^(a)
Κύριο καταληκτικό σημείο – Μέση αλλαγή από τη γραμμή εκκίνησης την εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-1,8	-3,3	
Αλλαγή στην προσαρμοσμένη μέση τιμή (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0,0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν την εβδομάδα 24 ^(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

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

^b 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 = τοκιλιζουμάμπη

ADA = αδαλιμουμάμπη

Το συνολικό προφίλ κλινικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων ήταν παρόμοιο ανάμεσα στο τοκιλιζουμάμπη και την αδαλιμουμάμπη. Το ποσοστό των ασθενών με σοβαρά ανεπιθύμητα συμβατάματα ήταν παρόμοιο ανάμεσα στις θεραπευτικές ομάδες (τοκιλιζουμάμπη 11,7% έναντι adalimumab 9,9%). Οι τύποι των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης ήταν συνεπείς με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοκιλιζουμάμπης και ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε παρόμοια συχνότητα συγκριτικά με τον Πίνακα 1. Υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων αναφέρθηκε στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης (48 % έναντι 42 %), χωρίς διαφορά στην επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (3,1%). Και οι δύο θεραπείες της δοκιμής προκάλεσαν το ίδιο πρότυπο αλλαγών στις εργαστηριακές παραμέτρους ασφάλειας (πτώσεις στους αριθμούς των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, αυξήσεις στις ALT, AST και στα λιπίδια), ωστόσο το μέγεθος της αλλαγής και η συχνότητα των σημαντικών μη φυσιολογικών τιμών ήταν υψηλότερα με την τοκιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την αδαλιμουμάμπη. Τέσσερις (2,5 %) ασθενείς στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης και 0,19 mmol/L (7 mg/dL) για τους ασθενείς στο σκέλος της αδαλιμουμάμπης. Η ασφάλεια που παρατηρήθηκε στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης ήταν σύμφωνη με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοκιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (βλέπε 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 1162 ενήλικες ασθενείς χωρίς προηγούμενη έκθεση στη MTX με μέτρια έως

σοβαρή, ενεργή πρώιμη ΡΑ (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 ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες/MTX, της μονοθεραπείας ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg + MTX και μονοθεραπείας με τοκιλιζουμάμπη πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας με MTX. Η ομάδα τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg + MTX έδειξε επίσης στατιστικά

σημαντικά αποτελέσματα αναφορικά με τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία. Στην ομάδα μονοθεραπείας με τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης. Τα αποτελέσματα από τη δοκιμή VII παρατίθενται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη δοκιμή VII (WA19926) σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ 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	Placebo + MTX n = 287
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο					
Ύφεση DAS28					
εβδομάδα 24	n (%)	130 (44.8)***	113 (38.7)***	92 (31.9)	43 (15.0)
Κύρια Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία					
Ύφεση DAS28					
εβδομάδα 52	n (%)	142 (49.0)***	115 (39.4)	98 (34.0)	56 (19.5)
ACR					
εβδομάδα 24	ACR20, n (%)	216 (74.5)*	205 (70.2)	212 (73.6)	187 (65.2)
	ACR50, n (%)	165 (56.9)**	139 (47.6)	138 (47.9)	124 (43.2)
	ACR70, n (%)	112 (38.6)**	88 (30.1)	100 (34.7)	73 (25.4)
εβδομάδα 52	ACR20, n (%)	195 (67.2)*	184 (63.0)	181 (62.8)	164 (57.1)
	ACR50, n (%)	162 (55.9)**	144 (49.3)	151 (52.4)	117 (40.8)
	ACR70, n (%)	125 (43.1)**	105 (36.0)	107 (37.2)	83 (28.9)
HAQ-DI (προσαρμοσμένη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)					
εβδομάδα 52		- 0.81*	-0.67	-0.75	-0.64

Ακτινογραφικά Καταληκτικά Σημεία (μέση μεταβολή από την αρχική τιμή)				
εβδομάδα 52 mTSS	0.08***	0.26	0.42	1.14
Βαθμός διάβρωσης	0.05**	0.15	0.25	0.63
JSN	0.03	0.11	0.17	0.51
Ακτινογραφική μη εξέλιξη n (%), μεταβολή από την αρχική τιμή στο mTSS (≤0)	226 (83)‡	226 (82)‡	211 (79)	194 (73)
Επεξηγηματικά τελικά σημεία				
εβδομάδα 24 : ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n (%)	47 (18.4) ‡	38 (14.2)	43 (16.7) ‡	25 (10.0)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)	73 (28.5) ‡	60 (22.6)	58 (22.6)	41 (16.4)
εβδομάδα 52 : ACR/EULAR Boolean Ύφεση, n, n (%)	59 (25.7) ‡	43 (18.7)	48 (21.1)	34 (15.5)
ACR/EULAR Δείκτης Ύφεσης, n (%)	83 (36.1) ‡	69 (30.0)	66 (29.3)	49 (22.4)

mTSS- τροποποιημένο Total Sharp Score JSN -

Στένωση μεσάρθριου διαστήματος

TCZ – τοκιλιζουμάμπη

MTX – μεθοτρεξάτη

Κριτήρια ACR - 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, ανοιχτής επισημάνσης, 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 ≥75 mg/L) πλήρωσαν τις προϋποθέσεις για μια δεύτερη τυχαιοποίηση για να λάβουν είτε ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη είτε συνήθη φροντίδα μόνο.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας πραγματοποιήθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) που περιλάμβανε 4.116 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με 2.022 ασθενείς στο σκέλος της τοκιλιζουμάμπης + 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 τοκιλιζουμάμπης + συνήθους φροντίδα με το σκέλος που ελάμβανε την συνήθη φροντίδα μόνο ήταν 0,85 (95 % CI: 0,76 έως 0,94), ένα στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ($p = 0,0028$). Οι πιθανότητες θανάτου έως την Ημέρα 28 υπολογίστηκαν σε 30,7 % και 34,9 % στα σκέλη της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης + 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 τοκιλιζουμάμπης + 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 τοκιλιζουμάμπης 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 περιλήφθηκαν στη δοκιμή είχαν διάρκεια νόσου τουλάχιστον 6 μηνες, ενεργό νόσο χωρίς έξαρση που να απαιτεί δόσεις κορτικοστεροειδών άνω των 0,5 mg / kg ισοδύναμα πρεδνιζόνης. Η αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία του συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) δεν έχει διερευνηθεί.

Οι ασθενείς (που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς MTX) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις δύο ομάδες θεραπείας (τοκιλιζουμάμπη:εικονικό φάρμακο = 2:1), 75 ασθενείς λάμβαναν εγχύσεις τοκιλιζουμάμπης κάθε δύο εβδομάδες, 8 mg/kg για ασθενείς ≥ 30 kg ή 12 mg/kg για ασθενείς < 30 kg και 37 ασθενείς ορίστηκαν να λαμβάνουν εγχύσεις εικονικού φαρμάκου κάθε δύο εβδομάδες. Η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών επιτράπηκε από την εβδομάδα έξι για τους ασθενείς, οι οποίοι πέτυχαν μια ανταπόκριση ACR70 για την NIA. Μετά από 12 εβδομάδες ή κατά το χρόνο απομάκρυνσης από τη δοκιμή 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 $\geq 37,5$ °C κατά τις προηγούμενες 7 ημέρες). Ογδόντα πέντε τοις εκατό (64/75) των ασθενών που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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)

Βαθμός ανταπόκρισης	Τοκιλιζουμάμπη n = 75	Εικονικό φάρμακο n = 37
NIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
NIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
NIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
NIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹p<0,0001, τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου

Επίδραση στις συστηματικές εκδηλώσεις

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, 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 οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) άλγους που παρατηρήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη 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 επετράπη μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών. Δεκαεπτά (24%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη είχαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< \text{LLN}$ 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 $< \text{LLN}$ κατά την έναρξη της θεραπείας ($p < 0,0001$).

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της τοκιλιζουμάμπης εκτιμήθηκε στην τριών σκελών Δοκιμή WA19977, η οποία περιλάμβανε μια ανοιχτής επισήμανσης παράταση σε παιδιά με ενεργή πολυαρθρική NIA. Το Μέρος I αποτελούνταν από μία εισαγωγική περίοδο 16 εβδομάδων ενεργού θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη ($n = 188$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος II, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο απόσυρσης 24 εβδομάδων ($n = 163$), η οποία ακολουθήθηκε από το Μέρος III, μία ανοιχτής επισήμανσης περίοδο διάρκειας 64 εβδομάδων. Στο Μέρος I, οι κατάλληλοι ασθενείς βάρους $\geq 30 \text{ kg}$ έλαβαν τοκιλιζουμάμπη στα 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για 4 δόσεις. Οι ασθενείς βάρους $< 30 \text{ kg}$ τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε τοκιλιζουμάμπη 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 NIA 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 τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπη (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 επί τοις εκατό (48,1%, 39/81) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισε εξάρσεις συγκριτικά με το 25,6% (21/82) των ασθενών που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπη) 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 τοκιλιζουμάμπη, 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)

Ποσοστό ανταπόκρισης	Τοκιλιζουμάμπη n=82	Εικονικό φάρμακο N=81
ACR 30	74.4%*	54.3%*
ACR 50	73.2%*	51.9%*
ACR 70	64.6%*	42.0%*

* $p < 0.01$, τοκιλιζουμάμπη vs. εικονικού φαρμάκου

Ο αριθμός των ενεργών αρθρώσεων μειώθηκε σημαντικά συγκριτικά με την αρχική τιμή στους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένες μέσες μεταβολές των -14.3 έναντι -11.4, $p = 0.0435$). Η συνολική εκτίμηση του ιατρού για την ενεργότητα της νόσου, όπως μετρήθηκε σε κλίμακα 0 - 100 mm, έδειξε μεγαλύτερη μείωση στην ενεργότητα της νόσου για το τοκιλιζουμάμπη 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 VAS για τον πόνο μετά από 40 εβδομάδες αγωγής με τοκιλιζουμάμπη ήταν 32,4 mm σε κλίμακα 0 - 100 mm συγκριτικά με μείωση 22,3 mm για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (υψηλά στατιστικά σημαντική, $p = 0.0076$).

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

Πίνακας 10: Αριθμός και ποσοστό ασθενών με έξαρση ACR30 για ΝΙΑ και ποσοστό ασθενών με ανταποκρίσεις ACR30/50/70/90 για ΝΙΑ στην εβδομάδα 40, ανά προηγούμενη

χρήση βιολογικού παράγοντα (Πληθυσμός ITT - Μέρος II δοκιμής)

	Εικονικό φάρμακο		Σύνολο TCZ	
	Ναι (N = 23)	Όχι (N = 58)	Ναι (N = 27)	Όχι (N = 55)
Χρήση βιολογικού παράγοντα				
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)

Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης για τη θεραπεία του CRS αξιολογήθηκε σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων από κλινικές μελέτες των θεραπειών με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χημειοθεραπευτικούς αντιγονικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα) (tisagenlecleucel και axicabtagene ciloleucel) για αιματολογικές κακοήθειες. Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 κοόρτη 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 τοκιλιζουμάμπης ήταν 3 ημέρες (εύρος, 0- 18 ημέρες). Η αποκατάσταση του CRS ορίστηκε ως έλλειψη πυρετού και χωρίς αγγειοσυσπαστικά για τουλάχιστον 24 ώρες. Οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι αν το CRS αποκαθίσταντο εντός 14 ημερών από την πρώτη δόση τοκιλιζουμάμπης, εάν χρειάζονταν όχι περισσότερες από 2 δόσεις τοκιλιζουμάμπης και δεν χρησιμοποιούνταν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από τοκιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή για τη θεραπεία. Τριάντα εννέα ασθενείς (76,5 %, 95 % CI: 62,5 % -87,2 %) πέτυχαν ανταπόκριση. Σε μια ανεξάρτητη κοόρτη 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 το Tyenpe σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) που προκαλείται από θεραπεία με CAR T κύτταρα.

COVID-19

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοκιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με RA και λάμβαναν έγχυση 4 ή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης διάρκειας μιας ώρας κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg που χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: σε σταθεροποιημένη κατάσταση (AUC)= $38.000 \pm 13\,000$ h mg/mL, ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min})= $15,9 \pm 13,1$ mg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max})= $182 \pm 50,4$ mg/mL. Οι λόγοι συσσώρευσης των 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 σταθεροποιημένη κατάσταση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη χορήγηση για τη C_{max} και μετά από 8 και 20 εβδομάδες για τις AUC και C_{min} αντίστοιχα. Οι AUC της τοκιλιζουμάμπης, οι C_{min} και C_{max} αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε βάρος σώματος ≥ 100 kg, η προβλέψιμη μέση ($\pm$ SD) σταθεροποιημένης κατάστασης AUC, οι C_{min} and C_{max} της τοκιλιζουμάμπης ήταν $50\,000 \pm 16\,800$ mg•x/mL, $24,4 \pm 17,5$ mg/mL, και $226 \pm 50,3$ mg/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 τοκιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε αύξηση συγκέντρωσης της τοκιλιζουμάμπης, τέτοια που η κλινικής σημασίας αύξηση της αποτελεσματικότητας δεν αποδείχθηκε σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με > 800 mg τοκιλιζουμάμπη. Επομένως, δεν συνιστώνται οι δόσεις της τοκιλιζουμάμπης να ξεπερνούν τα 800 mg ανά έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με COVID-19
Η φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg ή δύο εγχύσεις διαχωρισμένες κατά τουλάχιστον 8 ώρες. Οι ακόλουθες παράμετροι (προβλεπόμενη μέση τιμή $\pm$ SD) υπολογίστηκαν για μία δόση τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg: περιοχή κάτω από την καμπύλη για 28 ημέρες (AUC₀₋₂₈) = $18.312 (5\,184)$ ώρα×mg/mL, συγκέντρωση την Ημέρα 28 (C_{day28}) = $0,934 (1,93)$ mg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $154 (34,9)$ mg/mL. Οι AUC₀₋₂₈, C_{day28} και C_{max} , μετά από δύο δόσεις τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg διαχωρισμένες κατά 8 ώρες, υπολογίστηκαν επίσης (προβλεπόμενη μέση τιμή $\pm$ SD): $42\,240 (11\,520)$ ώρα×mg/mL και $8,94 (8,5)$ mg/mL, και $296 (64,7)$ mg/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, της τοκιλιζουμάμπης 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 οργάνωση υποστήριξη). Η μη γραμμική κάθαρση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε χαμηλές συγκεντρώσεις της τοκιλιζουμάμπης. Μετά τον κορεσμό της οδού της μη γραμμικής κάθαρσης, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοκιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως από τη γραμμική κάθαρση.

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

Γραμμικότητα

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Tyenpe 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 σε σύγκριση με τα 4 mg/kg, αντίστοιχα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία:

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

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης.

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 τοκιλιζουμάμπης.

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

Ασθενείς με συστηματική NIA:

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

Πίνακας 11: Προβλεπόμενος μέσος όρος ± SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια δοσολογία σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα

ΦΚ παράμετρος Tyenpe	8 mg/kg Q2W ≥ 30 kg	12 mg/kg Q2W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	256 ± 60.8	274 ± 63.8
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	69.7 ± 29.1	68.4 ± 30.0
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	119 ± 36.0	123 ± 36.0
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.42	1.37
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.20	3.41
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	2.01	1.95

* τ = 2 εβδομάδες για ενδοφλέβιες δοσολογίες

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

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

Ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ:

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοκιλιζουμάμπης 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 ≥ 30 kg), 10 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 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 ΝΙΑ

ΦΚ Παράμετρος τοκιλιζουμάμπης	8 mg/kg Q4W ≥ 30 kg	10 mg/kg Q4W κάτω από 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	<u>183 $\pm$ 42.3</u>	<u>168 $\pm$ 24.8</u>
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	<u>6.55 $\pm$ 7.93</u>	<u>1.47 $\pm$ 2.44</u>
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	<u>42.2 $\pm$ 13.4</u>	<u>31.6 $\pm$ 7.84</u>
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	<u>1.04</u>	<u>1.01</u>
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	<u>2.22</u>	<u>1.43</u>
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	<u>1.16</u>	<u>1.05</u>

* τ = 4 εβδομάδες για ενδοφλέβια δοσολογικά σχήματα

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

Ο χρόνος ημιζωής της τοκιλιζουμάμπης 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 με τοκιλιζουμάμπη σχετικά με την καρκινογένεση διότι τα IgG1 μονοκλωνικά αντισώματα δεν θεωρείται ότι έχουν εγγενή δυνατότητα καρκινογένεσης.

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

Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν επίδραση της αγωγής με τοκιλιζουμάμπη στη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα όργανα του ενδοκρινικού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε μια δοκιμή χρόνιας τοξικότητας σε πιθήκους cynomolgus και δεν επηρεάστηκε η αναπαραγωγική απόδοση των ποντικών με έλλειψη IL-6. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση τοκιλιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή

έμμεσες βλαβερές επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Εν τούτοις, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών και των εμβρυϊκών θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (>100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα που λάμβανε την υψηλή δόση των 50 mg/kg/ημέρα σε σχέση με τις ομάδες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο και χαμηλές δόσεις. Παρότι η κυτταροκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η σχέση αυτού του αποτελέσματος με τοκλιζουμάμπη.

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

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-αργινίνη
L-ιστιδίνη
L-γαλακτικό οξύ
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524) (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια

Το φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες έως 25 °C κατ' ανώτατο όριο για μία μόνο περίοδο έως 4 εβδομάδων. Το φιαλίδιο πρέπει να προστατεύεται από το φως και να απορρίπτεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί εντός της περιόδου των 4 εβδομάδων.

Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 48 ώρες έως 30 °C ακολουθούμενη από 14 ημέρες στους 2-8 °C σε ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ή 4,5 mg/ml (0,45%).

Από μικροβιολογικής άποψης, 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 και έως 8 ώρες στους 30°C, εκτός εάν η αραιώση έχει γίνει σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

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

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

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την ανασύσταση, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Tyenpe διατίθεται σε φιαλίδιο (τύπου I γυάλινο) με πόμα (ελαστικού βρωμοβουτυλίου) που περιέχει πυκνό διάλυμα 4 mL, 10 mL ή 20 mL. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 4 φιαλίδια.

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 και άχρωμα έως υποκίτρινα και δεν περιέχουν ορατά σωματίδια πρέπει να αραιώνονται.

Ενήλικοι ασθενείς με PA, ασθενείς με CRS (≥ 30 kg) και ασθενείς με COVID-19

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με συστηματική NIA, ασθενείς με πολυαρθρική NIA και ασθενείς με CRS ≥ 30 kg

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

Ασθενείς με συστηματική NIA και ασθενείς με CRS < 30 kg

Αφαιρέσατε όγκο στείρου, μη πυρετογόνου ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%) από σάκο έγχυσης 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 Tyenpe (**0,6 mL/kg**) θα πρέπει να λαμβάνεται από το φιαλίδιο και να τοποθετείται στο σάκο έγχυσης 50 mL. Ο τελικός όγκος θα πρέπει να είναι 50 mL. Για να αναμείξετε το διάλυμα, αναποδογυρίστε απαλά το σάκο έγχυσης για να αποφύγετε τη δημιουργία αφρού.

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

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

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%), το Tyenpe είναι συμβατό με σάκους και φιάλες έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο και πολυβινυλοχλωρίδιο, καθώς και με γυάλινες φιάλες έγχυσης.

Το Tyenpe είναι μόνο για μια χρήση.

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

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

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

Tyenne 162 mg ενέσιμο σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε σύριγγα 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,18 mg (0,2 mg/mL) πολυσορβικού 80.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (ένεση).

Διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,7-6,3 και ωσμωμοριακότητα 260 – 320 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA)

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

- τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας RA σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής μορφής ενεργού RA 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 Tyenne μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

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

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (NIA)

Το Tyenne ενδείκνυται για τη θεραπεία της συστηματικής NIA σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω,

οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης. Το Tyenpe μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με MTX είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανική ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική ΝΙΑ)

Το Tyenpe σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής ΝΙΑ, (ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη ολιγοαρθρίτιδα) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης χορηγείται με συσκευή ασφαλείας προγεμισμένης σύριγγας μια χρήσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη επαγγελματιών της υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΠΑ, συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ και / ή της ΓΚΑ. Η πρώτη ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη πιστοποιημένου επαγγελματία υγείας. Ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας μπορεί να χορηγήσει ο ίδιος την ένεση του φαρμακευτικού προϊόντος μόνο εάν ο ιατρός του κρίνει ότι είναι σκόπιμο και ο ασθενής ή γονέας/κηδεμόνας συμφωνεί να υποβληθεί σε ιατρική παρακολούθηση, αν είναι απαραίτητο, και έχει λάβει την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της ένεσης.

Οι ασθενείς, οι οποίοι μεταβαίνουν από τη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη ενδοφλεβίως 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 Tyenpe θα πρέπει να χορηγείται η Κάρτα 5 Ασθενούς.

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

Δοσολογία

Ασθενείς 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 τοκιλιζουμάμπης σε σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης τοκιλιζουμάμπης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

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

Ασθενείς ΓΚΑ

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

ενότητα 4.4).

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

ΡΑ και ΓΚΑ ασθενείς

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

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

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

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

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

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x $10^9/L$)	Ενέργεια
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.
ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοκιλιζουμάμπης. 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 x 10 ³ / μL)	Ενέργεια
50 έως 100	Διακόψτε τη δόση της τοκιλιζουμάμπης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε > 100 x 10 ³ / 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 ΡΑ και ΓΚΑ

Παραλειπόμενη δόση

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

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

Το τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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.

Συστηματική NIA και πολυαρθρική NIA

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών

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 της τοκιλιζουμάμπης 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 Tyenpe εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακόψτε την τοκιλιζουμάμπη έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 έως 5 x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχορηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή της δόσης της τοκιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN
> 5x ULN	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ / L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0.5 έως 1	Διακοπή δόσης τοκιλιζουμάμπης Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ / L επανέναρξη θεραπείας
ANC < 0.5	Διακοπή Tyenpe Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική NIA ή πολυαρθρική NIA εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενή ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκεύασματος υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής ΝΙΑ ή πολυαρθρικής ΝΙΑ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

Παραλειπόμενη δόση

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

Τρόπος χορήγησης

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 εκτός από 5cm γύρω από τον ομφαλό, 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 Tyenpe σε προγεμισμένη σύριγγα παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 τοκιλιζουμάμπης δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το υποδόριο σκεύασμα τοκιλιζουμάμπης δεν προορίζεται να χορηγηθεί 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 θα 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 τοκιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή με τοκιλιζουμάμπη δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του 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 τοκιλιζουμάμπη δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της τοκιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων μικρότερων παιδιών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να επικοινωνήσουν τα συμπτώματά τους) και γονείς / κηδεμόνες ασθενών με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ή πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, 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 τοκιλιζουμάμπη. Οι ασθενείς με λανθάνουσα TB θα 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 βαριά άρρωστοι ή ανοσοκατεσταλμένοι.

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

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας B) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη PA. Σε κλινικές δοκιμές της τοκιλιζουμάμπης, 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 τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Το φαρμακευτικό αυτό 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 θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με την τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπη, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντιισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η αγωγή.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηπατοτοξικότητα

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

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

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

Σε ασθενείς με ΡΑ, ΓΚΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ, οι 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 με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής της τοκιλιζουμάμπης, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3–5 x ULN, η αγωγή με τοκιλιζουμάμπη θα πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης 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 προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/L$. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη 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 μελέτες με τοκιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον 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 τοκιλιζουμάμπη 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 το τοκιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Τα κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της πιθανής εμφάνισης κακοήθειας μετά από έκθεση σε τοκιλιζουμάμπη. 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 τυχαιοποιημένη δοκιμή ανοιχτής επισήμανσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

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

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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, το τοκιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης MAS.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε σύριγγα 162 mg/0.9 ml δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε σύριγγα των 162 mg/0,9 mL, η οποία ισοδυναμεί με 0,2 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 τοκιλιζουμάμπης 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, (ΜΣΑΦ) ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΡΑ. Σε ασθενείς με ΓΚΑ, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στο τοκιλιζουμάμπη.

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

Δοκιμές *in vitro* σε καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων έδειξαν ότι η IL-6 προκάλεσε μείωση της έκφρασης των ενζύμων CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4. Η τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης, σε επίπεδο παρόμοιο ή ελάχιστα υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιή άτομα.

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη, 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, phenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) θα πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση της τοκιλιζουμάμπης στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας προέρχεται από 4.510 ασθενείς που εκτέθηκαν στο τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης σε αυτές τις ενδείξεις παραμένει παρόμοιο και μη διαφοροποιημένο.

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

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

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοκιλιζουμάμπης στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας 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 ($< 1/10.000$), ή μη γνωστής συχνότητας (δε 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 ενεργειών (ADR) που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη.

Κατηγορία Οργάνου- Συστήματος κατά MedDRA	Κατηγορία συχνότητας με τους προτιμώμενους όρους				Πολύ Σπάνιες
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός έρπης στοματικός, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	

Ενδοκρινικές διαταραχές			Υποθυρεοειδισμός		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	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 του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		
Ηπατοχολικές διαταραχές				Επαγόμενη από αγωγή ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος,	Ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση στη θέση ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας			
Διερευνήσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη			

		ολική χολερυθρίνη*			
--	--	-----------------------	--	--	--

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

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια της υποδόριας τοκιλιζουμάμπης στη PA περιλαμβάνει τη δοκιμή 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 PA. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μη βιολογικά DMARDs ως βασική θεραπεία. Η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα, οι οποίες παρατηρήθηκαν για την υποδορίως χορηγούμενη τοκιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της ενδοφλέβιου τοκιλιζουμάμπης και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε 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 δοκιμή SC-I, η συχνότητα των αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις τοκιλιζουμάμπης και τις υποδόριες ενέσεις εικονικού φαρμάκου (ομάδα ενδοφλέβιας χορήγησης) ανά εβδομάδα, αντίστοιχα. Οι συγκεκριμένες αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένου του ερυθρήματος, 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 αγωγής.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 $^3 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας τοκιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική ΝΙΑ. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. ενότητα 4.8).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό λοιμώξεων σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με τους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Στη δοκιμή υποδόριας χρήσης (WA28118), συνολικά το 41,2% (21/51) των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ εμφάνισαν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη. 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 έχριζε απόσυρσης της θεραπείας ή διακοπή της δόσης.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

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

Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοιχτής 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 χορήγησης τοκιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στην τοκιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν 184,4 ασθενο-έτη για ενδοφλέβια χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης. Γενικά, το προφίλ ασφαλείας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν υποδόριο τοκιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ που έλαβαν ενδοφλέβια τοκιλιζουμάμπη.

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 τοκιλιζουμάμπης. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος ≥ 30 kg σε σχέση με 14,8% των ασθενών με βάρος κάτω των 30 kg. Οι πιο συχνές 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.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοκιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 50 \times 10^3/mL$.

Λιπιδικές παράμετροι

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

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η ασφάλεια του υποδόριου τοκιλιζουμάμπη έχει μελετηθεί σε μία δοκιμή Φάσης III (WA28119) με 251 ασθενείς με ΓΚΑ. Η συνολική διάρκεια των ετών ασθενών σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης στο τοκιλιζουμάμπη ήταν 138,5 έτη ασθενών 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 τοκιλιζουμάμπης (βλέπε Πίνακα 1).

Λοιμώξεις

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

Στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας τοκιλιζουμάμπης, 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.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες

Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίου υποδόριου τοκιλιζουμάμπης. 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 δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης, συγκριτικά με κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

Λιπιδιμικές παράμετροι

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 $^3 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια της τοκιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε 5 διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές φάσης III και στις περιόδους επέκτασης τους.

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 τοκιλιζουμάμπη 4 mg / kg σε συνδυασμό με MTX, 1870 ασθενείς έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 8 mg / kg σε συνδυασμό με MTX / άλλα DMARDs και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία τοκιλιζουμάμπης 8 mg / kg.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοκιλιζουμάμπης, 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 τοκιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100

ασθενόητη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενόητη στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με τοκιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενόητη έκθεσης.

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

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

Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενόητη στη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενόητη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοκιλιζουμάμπη 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 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 τοκιλιζουμάμπη συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

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

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

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

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

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:

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

Η προσθήκη δυναμικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπης συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

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

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε τοκιλιζουμάμπη 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 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.

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 τοκιλιζουμάμπη 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, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση τοκιλιζουμάμπης 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 Tyenpe είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η τοκιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η τοκιλιζουμάμπη 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 μελέτες με τοκιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της εψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, 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 τοκιλιζουμάμπη σε δόσεις από 2 έως 28 mg/kg ενδοφλεβίως και 81 έως 162 mg υποδορίως, ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων μειώθηκε στο ελάχιστο 2 έως 5 ημέρες μετά από τη χορήγηση. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

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

PA (Υποδόρια χρήση)

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της υποδόρια χορηγούμενης τοκιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της 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 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 DMARD 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 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 Δοκιμή SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοκιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοκιλιζουμάμπης 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 ^a	
	162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD n=558	8 mg/kg ΕΦ TCZ + DMARD n=537
ACR20 εβδομάδα 24	69,4%	73,4%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 εβδομάδα 24	47,0%	48,6%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 εβδομάδα 24	24,0%	27,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο

TCZ = τοκιλιζουμάμπη

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 του υποδόρια χορηγηθέντος τοκιλιζουμάμπη 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 ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη Δοκιμή SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, $p=0,0149$ (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη.

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 υποδόριο τοκιλιζουμάμπη 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 κλινική σχετική βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI στην εβδομάδα 24 (μεταβολή από την έναρξη της δοκιμής $\geq 0,3$ 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 δοκιμής έως την

εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 σκεύασματος υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με συστηματική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοιχτής επισήμανσης πολυκεντρική δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων για τη φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική και για την ασφάλεια (WA28118) διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική NIA, ηλικίας 1 έως 17 ετών, για τον προσδιορισμό της κατάλληλης υποδόριας δόσης της τοκιλιζουμάμπης που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

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

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

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική δοκιμή ανοιχτής 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 τοκιλιζουμάμπης, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι έλαβαν τοκιλιζουμάμπη σε δόση ανάλογη του σωματικού τους βάρους. Οι ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg (n = 25) έλαβαν δόση 162 mg τοκιλιζουμάμπη κάθε 2 εβδομάδες (Q2W) και οι ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg (n = 27) έλαβαν δόση 162 mg τοκιλιζουμάμπης κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) για 52 εβδομάδες. Από τους εν λόγω 52 ασθενείς, 37 (71%) έλαβαν

τοκιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και 15 (29%) λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη ενδοφλεβίως και άλλαξαν σε υποδόρια χορήγηση τοκιλιζουμάμπη κατά την έναρξη της δοκιμής.

Τα σχήματα της υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης των 162 mg Q3W για ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg και των 162 mg Q2W για ασθενείς με βάρος ≥ 30 kg αντίστοιχα παρέχουν φαρμακοκινητική έκθεση και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις για την υποστήριξη αποτελεσμάτων αποτελεσματικότητας και ασφαλείας, παρόμοιων με εκείνα που επιτεύχθηκαν μέσω των

εγκεκριμένων σχημάτων της τοκιλιζουμάμπης ενδοφλέβιο για ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ.

Σύμφωνα με τα διερευνητικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας, το υποδόριο τοκιλιζουμάμπη βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με IV στη θεραπεία με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση της τοκιλιζουμάμπης στη μείωση των στεροειδών..

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις τοκιλιζουμάμπης (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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Διάρκεια της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της διαλογής στη Δοκιμή WA28119

	Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=50	Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=51	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=100	Tocilizumab 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=49
Διάρκεια (ημέρες)				
Μέσος (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Διάμεσος	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 – 82	1 - 87	9 - 87

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με την τοκιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης.

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

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της ΓΚΑ έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 υποδόριου τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη δοκιμή με υποτροπιάζουσα ΓΚΑ, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες του Tyenpe συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της ΓΚΑ κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποικίλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες του Tyenpe 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

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=51	Τοκιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=100	Τοκιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=49
Κύριο καταληκτικό σημείο				
****Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου		+26)		
Ανταποκριθέντες στην εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	42%* (18,00, 66,00)	39,06%* (12,46, 65,66)

Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52)				
Ανταποκριθέντες στην εβδομάδα 52, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Μη προσαρμοσμένη διαφορά στα ποσοστά (99,5% ΔΕ)	N/A	N/A	38,35%* (17,89, 58,81)	35,41%** (10,41,60,41)
Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου+26)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,48 (0,20, 1,16)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52)			0,39** (0,18, 0,82)	
HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A		0,42 (0,14, 1,28)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,67 (0,21,2,10)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Υποτροπιάζοντες ασθενείς: ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,20*** (0,05, 0,76)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,35 (0,09, 1,42)
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (Ασθενείς νέας έναρξης: ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου + 52) HR (99% ΔΕ)			0,44 (0,14, 1,32)	
Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών (mg)		N/A	1.862,00*	1.862,0*
διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +26 ²)	3.296,0 0			
διάμεση στην εβδομάδα 52 (ομάδες τοκιλιζουμάμπη έναντι εικονικού φαρμάκου +52 ²)		3.817,50	1.862,00*	1.862,00*
	N/A			
Διερευνητικό καταληκτικό σημείο				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, εβδομάδα 52 [§]				
	1,74	1,30	0,41	0,67
Μέσος όρος (SD)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(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

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

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

[§] δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

SC = υποδόριος 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 τοκιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα και κάθε δεύτερη εβδομάδα [4,10, 2,76, αντίστοιχα] σε σχέση με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου [εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες: -0,28, εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες: -1,49], αν και μόνο η σύγκριση ανάμεσα στην ομάδα του Tyenpe 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 αμφοτέρωτες τις ομάδες του Tyenpe 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 του Tyenne 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 τοκιλιζουμάμπης 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: τοκιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για την τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης στην ανακούφιση των σημείων και των συμπτωμάτων της PA αξιολογήθηκε σε πέντε τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές Δοκιμές. Στις Δοκιμές I-V συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών, με ενεργό PA, η οποία διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR) και οι οποίοι είχαν τουλάχιστον οκτώ ευαίσθητες και έξι διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση.

Στη Δοκιμή I, η τοκιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, η τοκιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 επισημάνσης με τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμή, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισημάνσης τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

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

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

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη Δοκιμή II, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των 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 τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,03$). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 (DAS28 < 2,6) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε Tyenpe 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
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70%** *	52%	56%** *	27%	59%** *	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%** *	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%** *	11%	38%***	9%	29%** *	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%** *	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

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

Βαθμολογία στένωσης μεσαρθρίου διαστήματος	0,42	0.12**
---	------	--------

PBO - Εικονικό φάρμακο

MTX - Μεθοτρεξάτη

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 της τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με το τοκιλιζουμάμπη 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.

Τοκιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπης σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η Δοκιμή VI (WA19924), μία διπλά τυφλή δοκιμή 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπης 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 6: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη Δοκιμή VI (WA19924)

ADA + Εικονικό φάρμακο (ΕΦ) n = 162	TCZ + Εικονικό φάρμακο (ΥΔ) n = 163	Τιμή p ^(a)
--	---	-----------------------

Κύριο καταληκτικό σημείο – μέση μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στην εβδομάδα 24			
DAS28 (προσαρμοσμένος μέσος όρος)	-1,8	-3,3	
Διαφορά στον προσαρμοσμένο μέσο όρο (95% ΔΕ)	-1,5 (-1,8, -1,1)		<0.0001
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία – ποσοστό ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην εβδομάδα 24 ^(β)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0.0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0.0001
Ανταπόκριση ACR20, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
Ανταπόκριση ACR50, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
Ανταπόκριση ACR70, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

ADA = αδαλιμουμάμπη

TCZ = τοκιλιζουμάμπη

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τοκιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3.552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h μ g/mL, κατώτατη συγκέντρωση (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ mg/mL και μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ μ 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} της τοκιλιζουμάμπης αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥ 100 kg, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) AUC, C_{min} και C_{max} της τοκιλιζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μ gxh/mL, $24,4 \pm 17,5$ μ g/mL, και $226 \pm 50,3$ μ 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 τοκιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση της τοκιλιζουμάμπης, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg τοκιλιζουμάμπης. Επομένως, δεν συνιστώνται δόσεις της τοκιλιζουμάμπης, οι οποίες υπερβαίνουν τα 800 mg ανά έγχυση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κατανομή

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

Αποβολή

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

Ο χρόνος $t_{1/2}$ της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8

mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοκιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{1\text{εβδομάδας}}$, $C_{\min}$ και $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης της τοκιλιζουμάμπης ήταν $7970 \pm 3432 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ 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) $AUC_{2\text{εβδομάδες}}$, $C_{\min}$ και $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης της τοκιλιζουμάμπης ήταν $3430 \pm 2660 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ 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 PA, η $t_{\max}$ που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοκιλιζουμάμπης στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

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

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με συστηματική NIA

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

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

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

ΦΚ Παράμετροι Tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W κάτω από 30 kg
$C_{\text{μέγιστο}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	99.8 ± 46.2	134 ± 58.6
$C_{\text{ελάχιστο}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
$C_{\text{μέση τιμή}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	91.3 ± 40.4	101 ± 43.2
Συσσώρευση $C_{\text{μέγιστο}}$	3.66	1.88
Συσσώρευση $C_{\text{ελάχιστο}}$	4.39	3.21
Συσσώρευση $C_{\text{μέση τιμή}}$ ή AUC_{τ}^*	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 σκεύασμα υποδορίως 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 δοσολογίας σε σταθερή κατάσταση.

Υποδόρια χρήση

Πολυαρθρική ΝΙΑ

Η φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε 237 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg / kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 10 mg / kg IV κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς με βάρος κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 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

ΦΚ Παράμετρος Tyenpe	Υποδόρια χορήγηση	
	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W κάτω των 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	29.4 $\pm$ 13.5	75.5 $\pm$ 24.1
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	11.8 $\pm$ 7.08	18.4 $\pm$ 12.9
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	21.7 $\pm$ 10.4	45.5 $\pm$ 19.8
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.72	1.32
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.58	2.08
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _τ *	2.04	1.46

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

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

Απομάκρυνση

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού για ασθενείς με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα 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 τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ είναι μέχρι 10 ημέρες για ασθενείς <30 kg (162 mg υποδόρια Q3W) και έως 7 ημέρες για ασθενείς ≥ 30 kg (162 mg υποδόρια Q2W) κατά τη διάρκεια δοσολογικού διαστήματος σε σταθερή κατάσταση. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η τοκιλιζουμάμπη υφίσταται διφασική απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Η συνολική κάθαρση της τοκιλιζουμάμπης εξαρτάται από τη συγκέντρωση και είναι το άθροισμα της γραμμικής και μη γραμμικής κάθαρσης. Η γραμμική κάθαρση υπολογίστηκε ως παράμετρος στην φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και ήταν 6,25 ml / h. Η εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση μη γραμμική κάθαρση παίζει σημαντικό ρόλο στις χαμηλές συγκεντρώσεις τοκιλιζουμάμπης. Όταν η μη γραμμική οδός κάθαρσης είναι κορεσμένη, σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τοκιλιζουμάμπης, η κάθαρση προσδιορίζεται κυρίως με τη γραμμική κάθαρση.

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με ΓΚΑ

Οι ΦΚ της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΓΚΑ προσδιορίστηκαν με τη χρήση μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού από την ανάλυση βάσης δεδομένων 149 ασθενών με ΓΚΑ 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 ΡΑ (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

Τοκιλιζουμάμπη ΦΚ παράμετροι	Υποδόριο	
	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
$C_{\text{μέγιστη}}$ (μg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\text{ελάχιστη}}$ (μg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
$C_{\text{μέση}}$ (μg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Συσσώρευση $C_{\text{μέγιστη}}$	2,18	8,88
Συσσώρευση $C_{\text{ελάχιστη}}$	5,61	9,59
Συσσώρευση $C_{\text{μέση}}$ ή AUC_{τ} *	2,81	10,91

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

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC_{τ}) 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 τοκιλιζουμάμπης 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_{avg} 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_{avg} σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς βάρους μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg ($n = 7$).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα, η $t_{1/2}$ απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T_{max} ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση της τοκιλιζουμάμπης και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

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

Αποβολή

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

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, σε σταθερή κατάσταση, η αποτελεσματική $t_{1/2}$ της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης. Οι περισσότεροι ασθενείς της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού στις δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 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 τοκιλιζουμάμπης.

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 τοκιλιζουμάμπη σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα:

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

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 φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. Πίνακες 8 και 9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφαλείας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές δοκιμές για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την 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 αποτελούν ένδειξη σχετικού κινδύνου εμφάνισης και εξέλιξης του καρκίνου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyenpe. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν υπερπλαστικές βλάβες σε μια 6-μηνιαία 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100 φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της σχέσης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με την τοκιλιζουμάμπη.

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

Το μη κλινικό προφίλ ασφαλείας της τοκιλιζουμάμπης στους πιθήκους cynomolgus δεν υποδεικνύει διαφορά ανάμεσα στην ενδοφλέβια και υποδόρια οδό χορήγησης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-αργινίνη

L-ιστιδίνη

L-γαλακτικό οξύ

Χλωριούχο νάτριο

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524) (για ρύθμιση του pH)

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να αποθηκευτούν μέχρι 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη ή ίση με 30 °C). Οι προγεμισμένες σύριγγες πρέπει να προστατεύονται από το φως και να απορρίπτονται εάν δεν χρησιμοποιηθούν εντός της περιόδου των 14 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) ή πριν από την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα .

Η ημερομηνία αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στο κουτί. Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν μείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 14 ημέρες. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να ζεστάνετε την προγεμισμένη σύριγγα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με βελόνα 27G ½ λεπτού τοιχώματος από ανοξείδωτο χάλυβα με καπάκι βελόνας χωρίς λάτεξ, πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουτυλίου), εκτεταμένες φλάντζες δακτύλων και παθητικό κάλυμμα βελόνας.

Μεγέθη συσκευασίας 1, 4 και 12 προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tyenpe παρέχεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, η οποία προσαρμόζεται σε συσκευή ασφαλείας βελόνας με εκτεταμένες φλάντζες δακτύλων. Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου περιμένοντας τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από την ένεση. Η σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Μετά από την αφαίρεση του πώματος η ένεση πρέπει να ξεκινάει σε αμέσως, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δεν χρησιμοποιείται αμέσως 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 απαλό κίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης σύριγγας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Tyenpe 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

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

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

Tyenne 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 162 mg τοκιλιζουμάμπης σε 0,9 mL

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

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε συσκευή τύπου πέννας των 162 mg/0,9 mL περιέχει 0,18 mg (0,2 mg/mL) πολυσορβικού 80.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (ενέσιμο).

Διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,7-6,3 και ωσμωμοριακότητα 260 – 320 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)

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

- i. τη θεραπεία σοβαρής, ενεργούς και προϊούσας ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με MTX
- ii. 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 Tyenne μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία σε περίπτωση μη ανοχής στη MTX ή όπου δεν είναι κατάλληλη η συνεχής αγωγή με MTX.

Η τοκιλιζουμάμπη έχει δείχθει ότι μειώνει τον ρυθμό εξέλιξης της αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την ακτινογραφική μέτρηση, και ότι βελτιώνει τη φυσική λειτουργικότητα, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική NIA)

Το Tyenpe ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργούς συστηματικής NIA σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κορτικοστεροειδή συστηματικής χρήσης). Το Tyenpe μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία (σε περίπτωση δυσανεξίας στη MTX ή όταν η θεραπεία με μεθο MTX είναι ακατάλληλη) ή σε συνδυασμό με MTX.

Νεανικής ιδιοπαθής πολυαρθρίτιδα (πολυαρθρική NIA)

Το Tyenpe σε συνδυασμό με MTX ενδείκνυται για τη θεραπεία της πολυαρθρικής NIA(ρευματοειδής παράγοντας θετικός ή αρνητικός και εκτεταμένη oligoarthritis) σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, οι οποίοι ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγούμενη θεραπεία με MTX.

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

Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ)

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 ΡΑ, της συστηματικής NIA, της πολυαρθρικής NIA και / ή της ΓΚΑ.

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 του φαρμακευτικού αυτού 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 τοκιλιζουμάμπη 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 Tyenpe θα πρέπει να χορηγείται 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 τοκιλιζουμάμπης σε σκεύασμα υποδόριας χορήγησης σταθερής δόσης τοκιλιζουμάμπης. Το δοσολογικό διάστημα μία φορά κάθε εβδομάδα θα πρέπει να ακολουθείται.

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

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 162 mg υποδορίως μία φορά την εβδομάδα σε συνδυασμό με σταδιακή μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μετά από τη διακοπή των γλυκοκορτικοειδών. Η μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη δε 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	Ενέργεια
> 1 έως 3 x Ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποιήστε τη δόση των συγχωρηγούμενων 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 τοκιλιζουμάμπης σε ένεση κάθε δεύτερη εβδομάδα ή διακόψτε τη θεραπεία έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) έχουν ομαλοποιηθεί. Επανεναρξη ένεσης κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
> 3 έως 5 x ULN	Διακόψτε τη δόση της θεραπείας μέχρι < 3 x ULN και ακολουθήστε τις παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN. Για εμμένουσες αυξήσεις > 3 x ULN (επιβεβαιωμένες με επαναληπτική εξέταση, βλ. παράγραφο 4.4), διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
> 5 x ULN	Διακόψτε οριστικά το Tyenpe.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

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

Εργαστηριακή τιμή (κύτταρα x $10^9/L$)	Ενέργεια
ANC > 1	Διατηρήστε τη δόση.

ANC 0,5 έως 1	Διακόψτε τη δόση της τοκιλιζουμάμπης. 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 $\times 10^3 / \mu L$)	Ενέργεια
50 έως 100	Διακόψτε την τοκιλιζουμάμπη. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξηθεί σε $> 100 \times 10^3 / \mu L$, συνεχίστε τη θεραπεία σε δόση κάθε δεύτερη εβδομάδα και αυξήστε σε ένεση κάθε μία εβδομάδα, εφόσον κρίνεται κλινικά σκόπιμο.
< 50	Διακόψτε τη θεραπεία.

Ασθενείς με PA και ΓΚΑ

Παραλειπόμενη δόση

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Μια αλλαγή στη δόση θα πρέπει να βασίζεται μόνο σε μια σταθερή μεταβολή του σωματικού βάρους του ασθενούς με την πάροδο του χρόνου. Το τοκιλιζουμάμπη μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

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

Η προγεμισμένη 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 την τοκιλιζουμάμπη 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.

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

Συστηματική ΝΙΑ και πολυαρθρική ΝΙΑ

Προσαρμογές της δοσολογίας λόγω εργαστηριακών ανωμαλιών ()

Εφόσον κρίνεται σκόπιμο, η δόση της συγχρηγούμενης MTX και/ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να τροποποιηθεί ή να διακοπεί και η χορήγηση της δόσης τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων

Εργαστηριακή Τιμή	Αντιμετώπιση
> 1 έως 3 x Ανώτερο Φυσιολογικό όριο (ULN)	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Για εμμένουσες αυξήσεις σε αυτό το εύρος, διακοπή της τοκιλιζουμάμπης έως ότου η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)/ η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ομαλοποιηθούν.
> 3 x ULN έως 5 x ULN	Τροποποίηση δόσης της συγχρηγούμενης MTX εφόσον κρίνεται σκόπιμο Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης μέχρι < 3 x ULN και να ακολουθηθούν οι παραπάνω συστάσεις για > 1 έως 3 x ULN
> 5 x ULN	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης. Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)

Εργαστηριακή Τιμή (κύτταρα x 10 ⁹ / L)	Αντιμετώπιση
ANC > 1	Διατήρηση δόσης
ANC 0.5 έως 1	Διακοπή δόσης της τοκιλιζουμάμπης Όταν ο ANC αυξηθεί >1 x 10 ⁹ / L επανέναρξη της θεραπείας.
ANC < 0.5	Διακοπή της τοκιλιζουμάμπης Η απόφαση να διακοπεί η θεραπεία στη συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ εξαιτίας μιας μη φυσιολογικής εργαστηριακής τιμής θα πρέπει να βασίζεται σε ιατρική αξιολόγηση του κάθε ασθενούς ατομικά.

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων

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

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του σκεύασματος υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης σε παιδιά με παθήσεις εκτός της συστηματικής ΝΙΑ ή πολυαρθρικής ΝΙΑ δεν έχουν τεκμηριωθεί.

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

Παραλειπόμενη δόση

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

Τρόπος χορήγησης

Το φαρμακευτικό αυτό 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 πέννας θα πρέπει να χορηγηθεί ως υποδόρια ένεση. Τα συνιστώμενα σημεία ένεσης (κοιλία εκτός από 5cm γύρω από τον ομφαλό, μηρό 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 Tyenpe σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 τοκιλιζουμάμπης δεν προορίζεται για ενδοφλέβια χορήγηση.

Το σκεύασμα υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης δεν προορίζεται για χορήγηση σε παιδιά με συστηματική νεανική ιδιοπαθή ινιδίτιδα (ΣΝΙΑ) που ζυγίζουν λιγότερο από 10 kg.

Ιχνηλασιμότητα

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

Όλες οι ενδείξεις

Λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της τοκιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αγωγή με τοκιλιζουμάμπη δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παράγραφο 4.8). Οι επαγγελματίες της υγείας θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του φαρμακευτικού αυτού 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 τοκιλιζουμάμπη δεδομένου ότι τα σημεία και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα, λόγω της καταστολής των αντιδρώντων οξείας φάσης. Οι επιδράσεις της τοκιλιζουμάμπης στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), τα ουδετερόφιλα και τα σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση του

ασθενούς για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δοθούν στους ασθενείς (που περιλαμβάνουν μικρότερα παιδιά με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ) ή πολυαρθρική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανά να εκφράσουν 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. Οι ασθενείς με λανθάνουσα TB θα πρέπει να λαμβάνουν την καθιερωμένη αντι-μυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με τοκιλιζουμάμπη. 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 βαριά 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 με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων

Η επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ηπατίτιδας Β) έχει αναφερθεί σε βιολογικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Σε κλινικές μελέτες της τοκιλιζουμάμπης, 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 τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Το φαρμακευτικό αυτό 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 θα πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίτιδας, η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε σχέση με την τοκιλιζουμάμπη (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 τοκιλιζουμάμπη, ακόμη και εάν έχουν λάβει προθεραπεία με στεροειδή και αντισταμινικά. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση της τοκιλιζουμάμπης θα πρέπει να διακοπεί άμεσα, θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη θεραπεία και θα πρέπει να διακοπεί οριστικά η τοκιλιζουμάμπη.

Ενεργή ηπατική νόσος και ηπατική δυσλειτουργία

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

Ηπατοτοξικότητα

Παροδικές ή διαλείπουσες ήπιες και μέτριες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη χρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) σε συνδυασμό με την τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές ηπατικές βλάβες εμφανίστηκαν μεταξύ 2 εβδομάδων και περισσότερο από 5 χρόνια μετά την έναρξη της τοκιλιζουμάμπης. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που έχουν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης.

Η έναρξη της αγωγής με τοκιλιζουμάμπη 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 ΡΑ, ΓΚΑ, πολυαρθρική ΝΙΑ και συστηματική ΝΙΑ, 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 τοκιλιζουμάμπης, με βάση τα επίπεδα των τρανσαμινασών, βλ. παράγραφο 4.2. Για αυξήσεις της ALT ή της AST $> 3-5 \times \text{ULN}$, η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Αιματολογικές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων μετά τη χορήγηση 8 mg/kg Tyenpe 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 προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη, δεν συνιστάται έναρξη σε ασθενείς με ANC μικρότερο από $2 \times 10^9/\text{L}$. Θα πρέπει να ασκείται προσοχή για την εξέταση του ενδεχομένου έναρξης της θεραπείας με Tyenpe σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (δηλ. αριθμό 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 τοκιλιζουμάμπη μέχρι σήμερα.

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΓΚΑ, τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 έως 8 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας, και στη συνέχεια σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική. Για τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης με βάση τον 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 τοκιλιζουμάμπη 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 ασθενείς, η εκτίμηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων θα πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπη είναι άγνωστη επί του παρόντος.

Κακοήθεια

Ο κίνδυνος κακοήθειας είναι αυξημένος στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Τα ανοσοτροποποιητικά φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. α κλινικά δεδομένα δεν επαρκούν για την αξιολόγηση της πιθανής εμφάνισης κακοήθειας μετά από έκθεση σε τοκιλιζουμάμπη. 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 τυχαιοποιημένη δοκιμή ανοιχτής επισημάνσης, ενήλικες ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με Tyenpe 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 τωξοειδή τέτανο. Συνιστάται σε όλους τους ασθενείς παιδιατρικούς και ηλικιωμένους και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, να έχουν ολοκληρώσει όλες τις ανοσοποιήσεις τους σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες για την ανοσοποίηση πριν από την έναρξη της θεραπείας. 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 θα πρέπει να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες κινδύνου που αντιμετωπίζουν (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) στο πλαίσιο της συνήθους περίθαλψης.

Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση της τοκιλιζουμάμπης μαζί με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Δεν συνιστάται η χρήση της τοκιλιζουμάμπης σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Ασθενείς με ΓΚΑ

Η μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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.

Συστηματική NIA

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 τοκιλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίου ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης MAS.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε παραγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 162/0.9 ml, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 162 mg/0,9 mL, η οποία ισοδυναμεί με 0,2 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 τοκιλιζουμάμπη 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 ή των κορτικοστεροειδών στην κάθαρση της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΡΑ. Σε ασθενείς με ΓΚΑ, δεν παρατηρήθηκε επίδραση της αθροιστικής δόσης κορτικοστεροειδών στην έκθεση στην τοκιλιζουμάμπη.

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 τοκιλιζουμάμπη.

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

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

Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που ρυθμίζονται εξαισθητικά 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, phenprocoumon, φαινυτοΐνη, κυκλοσπορίνη ή βενζοδιαζεπίνες) θα πρέπει να παρακολουθούνται γιατί ενδέχεται να απαιτείται αύξηση των δόσεων για τη διατήρηση της θεραπευτικής δράσης. Δεδομένης της μεγάλης διάρκειας ημιζωής αποβολής ($t_{1/2}$), η επίδραση της τοκιλιζουμάμπης στη δραστηριότητα του ενζύμου CYP450 ενδέχεται να συνεχιστεί για αρκετές εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά

τη διάρκεια και για μέχρι και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της τοκιλιζουμάμπης 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.

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

Θηλασμός

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές και/ή από εμπειρία αποκτηθείσα μετά την κυκλοφορία της τοκιλιζουμάμπης στην αγορά, βάσει αυθόρμητων αναφορών περιστατικών, βιβλιογραφικών περιστατικών και περιστατικών από προγράμματα μη παρεμβατικών δοκιμών, παρατίθενται στον Πίνακα 1 και παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ADR βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), 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 ενεργειών που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη.

ΚΟΣ κατά	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους
----------	---

MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Κυτταρίτιδα, Πνευμονία, Απλός στοματικός έρπης, Έρπης ζωστήρας	Εκκολπωματίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Ουδετεροπενία, Υποϊνωδογοναιμία			
ΚΟΣ κατά MedDRA	Συχνότητες κατηγοριών με τους προτιμώμενους όρους				
	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος				Αναφυλαξία (θανατηφόρα) ^{1,2,3}	
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 του στόματος, Γαστρίτιδα	Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος		

Ηπατοχολικές διαταραχές				Επαγόμενη από αγωγή ηπατική βλάβη, Ηπατίτιδα, Ίκτερος,	Ηπατική ή ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση		Σύνδρομο Stevens-Johnson ³	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρολιθίαση		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Αντίδραση στο σημείο ένεσης	Περιφερικό οίδημα, Αντιδράσεις Υπερευαισθησίας			
Διερευνητικές		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, Αυξημένο βάρος, Αυξημένη ολική χολερυθρίνη*			

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

¹Βλ. Παράγραφο 4.3

²Βλ. Παράγραφο 4.4

³Αυτή 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 τοκιλιζουμάμπη σε κλινικές δοκιμές.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (υποδόρια χρήση)

Ασθενείς με PA

Η ασφάλεια του υποδόριου τοκιλιζουμάμπης στη PA περιλαμβάνει τη Δοκιμή 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 τοκιλιζουμάμπης χορηγούμενων 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 τοκιλιζουμάμπη ήταν συνεπής με το γνωστό προφίλ ασφαλείας του ενδοφλέβιου Tyenpe και δεν παρατηρήθηκαν νέες ή μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις (βλέπε 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 Δοκιμή SC-I, η συχνότητα των

αντιδράσεων στη θέση της ένεσης ήταν 10,1% (64/631) και 2,4% (15/631) για τις υποδόριες ενέσεις τοκιλιζουμάμπης 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 αγωγής.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες

Ουδετερόφιλα

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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 Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 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.

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης, στην ελεγχόμενη κλινική Δοκιμή SC-I διάρκειας 6 μηνών του Tyenne, 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 $^3 4,1 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) στην υποδόρια εβδομαδιαία δόση.

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας τοκιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε σε 51 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα. Γενικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των

φαρμάκων σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν παρόμοιες σε είδος με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις

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

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

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 τοκιλιζουμάμπη. 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.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες

Εργαστηριακές ανωμαλίες

Στην ανοιχτής 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 υποδόριο τοκιλιζουμάμπη. Μειώσεις των αιμοπεταλίων κάτω από $100 \times 10^3 / \mu L$ παρατηρήθηκαν στο 2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια τοκιλιζουμάμπη. Αύξηση σε ALT ή AST σε $\geq 3 \times ULN$ εμφανίστηκε σε 9,8% και 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη, αντίστοιχα.

Λιπιδικές παράμετροι

Στην ανοιχτής 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 NIA

Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας τοκιλιζουμάμπης αξιολογήθηκε και σε 52 παιδιατρικούς ασθενείς με πολυαρθρική NIA. Η συνολική έκθεση του ασθενούς στην τοκιλιζουμάμπη σε ολόκληρο τον πληθυσμό έκθεσης με πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα ήταν 184,4 ασθενο-έτη για IV χορήγηση και 50,4 ασθενο-έτη για την υποδόρια χορήγηση τοκιλιζουμάμπης. Γενικά, το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοκιλιζουμάμπης με εξαίρεση τις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (βλ. Πίνακα 1). Οι ασθενείς με πολυαρθρική NIA 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 τοκιλιζουμάμπης, το ποσοστό λοίμωξης στους ασθενείς με πολυαρθρική NIA που έλαβαν υποδόριο τοκιλιζουμάμπη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό των ασθενών με πολυαρθρική NIA που έλαβαν ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη.

Αντιδράσεις στο Σημείο της Ένεσης

Ένα συνολικό ποσοστό 28,8% (15/52) των ασθενών με πολυαρθρική NIA εμφάνισε αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης κατόπιν υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης. Οι εν λόγω αντιδράσεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 44% των ασθενών με σωματικό βάρος $\geq 30 \text{ kg}$ 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.

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές

Κατά τον τακτικό εργαστηριακό έλεγχο σε ολόκληρο τον πληθυσμό που εκτέθηκε στην τοκιλιζουμάμπη, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9 / L$ παρατηρήθηκε στο 15,4% των ασθενών που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση, αντίστοιχα. Κανείς από τους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη με υποδόρια χορήγηση δεν εμφάνισε μείωση στον αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 50 \times 10^3 /$

μL.

Λιπιδικές παράμετροι

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

Ασθενείς ΓΚΑ

Η ασφάλεια της υποδόριας τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη ήταν 138,5 έτη ασθενών κατά τη 12μηνη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στις ομάδες θεραπείας της τοκιλιζουμάμπης ήταν συνεπές με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της τοκιλιζουμάμπης (βλέπε Πίνακα 1).

Λοιμώξεις

Το ποσοστό των συμβάντων λοίμωξης/σοβαρής λοίμωξης ήταν ισοσκελισμένο ανάμεσα στην ομάδα του εβδομαδιαίου τοκιλιζουμάμπης (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 της ένεσης

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

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της τοκιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ουδετερόφιλα

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων κάτω από $1 \times 10^9/L$ σημειώθηκε σε 4% των ασθενών στην ομάδα του εβδομαδιαίου υποδόριου τοκιλιζουμάμπης. 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 δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, ένας ασθενής (1%, 1/100) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, παρατηρήθηκε αύξηση στην ALT $\geq 3 \times ULN$ σε ποσοστό 3% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 $> 3 \times ULN$ σε ποσοστό 1% των ασθενών στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης, συγκριτικά με

κανένα ασθενή σε οποιαδήποτε από τις ομάδες του εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταδιακά μειούμενη πρεδνιζόνη.

Διπαιδιμικές παράμετροι

Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο παρακολούθησης ρουτίνας στην ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 12 μηνών της τοκιλιζουμάμπης, 34% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσες αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη > 6,2 mmol/L (240 mg/dL), με το 15% να εμφανίζει εμμένουσα αύξηση στην LDL στα ³ 4,1 mmol/L (160 mg/dL) στην ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (ενδοφλέβια χρήση)

Ρευματοειδής αρθρίτιδα PA

Η ασφάλεια της τοκιλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε 5 Φάσης III, διπλές τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές και στις περιόδους επέκτασής τους (βλ. παράγραφο 5.1).

Ο συνολικός πληθυσμός ελέγχου περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς από τις διπλά τυφλές φάσεις κάθε βασικής δοκιμής από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα ή έως τη συμπλήρωση δύο ετών. Η περίοδος ελέγχου ήταν ήταν 6 μήνες και μέχρι 2 χρόνια σε μία δοκιμή (δοκιμή II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς έλαβαν 4 mg/kg τοκιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX, 1.870 ασθενείς έλαβαν 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπη σε συνδυασμό με MTX / άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς έλαβαν μονοθεραπεία με 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπη.

Ο συνολικός πληθυσμός έκθεσης περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία δόση τοκιλιζουμάμπης, 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 μελέτες διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με την αγωγή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη έκθεσης.

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 6 μηνών, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με τα 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 επίσης αναφερθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

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

Γαστρεντερική διάτρηση

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη στη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη. Στον πληθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενοέτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με τοκιλιζουμάμπη 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 δοκιμές 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 τοκιλιζουμάμπης συν DMARD και σε ποσοστό 5,1% των ασθενών της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο συν DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης αφορούσαν κατά κύριο λόγο υπερτασικά επεισόδια. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν εντός 24 ωρών από την ολοκλήρωση της έγχυσης αφορούσαν κεφαλαλγία και δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτά τα συμβάντα δεν ήταν περιοριστικά για τη θεραπεία.

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

μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοκιλιζουμάμπη ενδοφλέβια (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της οσιλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οσιλιζουμάμπη. Μπορεί να παρατηρηθεί συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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

τοκιλιζουμάμπης συν DMARD, έναντι ποσοστού <1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν DMARD. Αυτές οι μειώσεις σημειώθηκαν χωρίς να συνοδεύονται από αιμορραγικά συμβάντα.

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

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

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών:

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

Η προσθήκη δυννητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. MTX) στη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα αυτών των αυξήσεων. Οι αυξήσεις της ALT/ AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,7% των ασθενών υπό μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη και σε 1,4% των ασθενών υπό θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη συν DMARD, η πλειοψηφία των οποίων διέκοψε οριστικά τη θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπης συν DMARD. Το 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x ULN.

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

Λιπιδαιμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων δοκιμών διάρκειας 6 μηνών, αναφέρθηκαν συχνά αυξήσεις στις λιπιδαιμικές παραμέτρους, όπως η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη LDL και/ή η χοληστερόλη HDL. Με τη συνήθη εργαστηριακή παρακολούθηση παρατηρήθηκε ότι περίπου το 24% των ασθενών που λάμβανε τοκιλιζουμάμπη 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.

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](#).

Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπερδοσολογία με τοκιλιζουμάμπη 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, οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ δόση τοκιλιζουμάμπη 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 Tyenpe είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η τοκιλιζουμάμπη δεσμεύεται ειδικά σε αμφοτέρους τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Έχει αποδειχθεί ότι η τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη, παρατηρήθηκαν ταχείες μειώσεις της CRP, της ταχύτητας καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ESR), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA) και του ινωδογόνου. Η θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη 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 τη τοκιλιζουμάμπη στις επιδράσεις της IL-6 στην παραγωγή της ψιδίνης για την αύξηση της διαθεσιμότητας του σιδήρου. Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη -, 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υποδόρια χρήση

Ασθενείς με PA

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα της υποδόριας χορηγήσεως τοκιλιζουμάμπης 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 DMARD 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 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 Δοκιμή SC-I, 1.262 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοκιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ή στην ενδοφλέβια λήψη τοκιλιζουμάμπης 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 ^a	
	162 mg ΥΔ TCZ κάθε εβδομάδα + DMARD n=558	8 mg/kg ΕΦ TCZ + DMARD n=537
ACR20 εβδομάδα 24	69,4%	73,4%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 εβδομάδα 24	47,0%	48,6%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 εβδομάδα 24	24,0%	27,9%
Σταθμισμένη διαφορά (95% ΔΕ)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

DMARD = τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα

TCZ = τοκιλιζουμάμπη

^a = Πληθυσμός σύμφωνα με το πρωτόκολλο

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

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 χορηγηθέντος τοκιλιζουμάμπης 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 ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) διαγνωσμένη σύμφωνα με τα κριτήρια ACR και να έχουν τουλάχιστον 8 ευαίσθητες και 6 διογκωμένες αρθρώσεις κατά την αρχική εκτίμηση. Στη Δοκιμή SC-II, 656 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 στην υποδόρια λήψη 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (μέση βαθμολογία mTSS 0,62 έναντι 1,23, $p=0,0149$ (van Elteren). Τα αποτελέσματα αυτά είναι συνεπή με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη.

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 υποδόριο τοκιλιζουμάμπη 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 δοκιμής $\geq 0,3$ 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 δοκιμής έως την εβδομάδα 24 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης (6,5 και 5,3) έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,8 και 2,9).

Υποδόρια Χρήση

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια ανοιχτής επισημάνσης, 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 τοκιλιζουμάμπης που πέτυχε συγκρίσιμο προφίλ

φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σχέση με το ενδοφλέβιο σχήμα.

Οι ασθενείς που κρίθηκαν κατάλληλοι, έλαβαν τοκιλιζουμάμπη σε δοσολογία σύμφωνη με το σωματικό βάρος), με τους ασθενείς βάρους ≥ 30 kg (n = 26) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοκιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα (QW) και τους ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg (n = 25) να λαμβάνουν δόση 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 στην τοκιλιζουμάμπη και οι 25 (49%) λάμβαναν ενδοφλέβιο τοκιλιζουμάμπη και άλλαξαν σε υποδόριο τοκιλιζουμάμπη κατά την έναρξη της δοκιμής.

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα έδειξαν ότι η υποδόρια τοκιλιζουμάμπη βελτίωσε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας, συμπεριλαμβανομένης της Βαθμολογίας Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71, στους ασθενείς που λάμβαναν τοκιλιζουμάμπη για πρώτη φορά και διατήρησε όλες τις διερευνητικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με ενδοφλέβιο στη θεραπεία με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 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 τοκιλιζουμάμπης, πέτυχε συγκρίσιμα προφίλ φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής και ασφαλείας σε σύγκριση με το IV σχήμα.

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

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

Τα διερευνητικά αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, έδειξαν ότι η υποδόρια τοκιλιζουμάμπη βελτίωσε τη διάμεση Βαθμολογία Ενεργότητας της Νεανικής Αρθρίτιδας (JADAS)-71 στους πρωτοθεραπευόμενους με τοκιλιζουμάμπη ασθενείς και διατήρησε τη διάμεση JADAS-71 στους ασθενείς που μετέβησαν από τη θεραπεία με ενδοφλέβιο στη θεραπεία με υποδόριο τοκιλιζουμάμπη καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής για ασθενείς και στις δύο ομάδες σωματικού βάρους (κάτω των 30 kg και ≥ 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη, να διερευνηθεί το ποσοστό των υποτροπών και η ανάγκη για θεραπεία με τοκιλιζουμάμπη πέρα από τις 52 εβδομάδες, και να προκύψουν δεδομένα αναφορικά με την πιθανή μακροπρόθεσμη επίδραση της τοκιλιζουμάμπης στη μείωση των στεροειδών.

Συγκρίθηκαν δύο υποδόριες δόσεις τοκιλιζουμάμπης (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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης (ή του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια σε όλες τις 4 ομάδες θεραπείας (βλέπε Πίνακα 3).

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

	Εικονικό φάρμακο +26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=50	Εικονικό φάρμακο +52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=51	Tyenne 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=100	Tyenne 162 mg ΥΔ κάθε δεύτερη εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=49
Διάρκεια (ημέρες)				
Μέσος (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Διάμεσος	42,0	41,0	41,0	42,0
Min - Max	6 - 63	12 - 82	1 - 87	9 - 87

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 τοκιλιζουμάμπη 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 την τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης χωρίς χρήση στεροειδών κατά την εβδομάδα 52 με την τοκιλιζουμάμπη συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης και με το εικονικό φάρμακο συν 52 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης.

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

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Η εκτίμηση του χρόνου έως την πρώτη υποτροπή της ΓΚΑ έδειξε σημαντικά μικρότερο κίνδυνο υποτροπής για την ομάδα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης τοκιλιζουμάμπης 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 υποδόριου τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης έδειξε επίσης κλινικά σημαντική μείωση στον κίνδυνο υποτροπών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν 26 εβδομάδες σταδιακά μειούμενης πρεδνιζόνης σε ασθενείς που εισήλθαν στη δοκιμή με υποτροπιάζουσα ΓΚΑ, καθώς και σε αυτούς με νέα έναρξη νόσου (Πίνακας 4).

Αθροιστική δόση γλυκοκορτικοειδών

Η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης στην εβδομάδα 52 ήταν σημαντικά μικρότερη στις δύο δοσολογικές ομάδες της τοκιλιζουμάμπης συγκριτικά με τις δύο ομάδες του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 4). Σε μία ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν θεραπεία διάσωσης με πρεδνιζόνη για την αντιμετώπιση της υποτροπής της ΓΚΑ κατά τη διάρκεια των πρώτων 52 εβδομάδων, η αθροιστική δόση πρεδνιζόνης ποίκιλε σημαντικά. Οι διάμεσες δόσεις για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία διάσωσης στις ομάδες της τοκιλιζουμάμπης 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

	Εικονικό φάρμακο + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=50	Εικονικό φάρμακο + 52 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=51	Τοκιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=100	Τοκιλιζουμάμπη 162 mg ΥΔ κάθε εβδομάδα + 26 εβδομάδες σταδιακής μείωσης πρεδνιζόνης n=49
Κύριο καταληκτικό σημείο				
**** Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοκιλιζουμάμπης 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)
Κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο				
Παρατεταμένη ύφεση (ομάδες τοκιλιζουμάμπης 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 %**
			(17.89, 58.81)	(10.41 ,60.41)
Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία				
Χρόνος έως την πρώτη υποτροπή ΓΚΑ ¹ (ομάδες τοκιλιζουμάμπης 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 ¹ (ομάδες τοκιλιζουμάμπης έναντι εικονικού φαρμάκου +52) HR (99% ΔΕ)	N/A	N/A	0.39** (0.18, 0.82)	0.48 (0.20, 1.16)
	N/A	N/A	0.23*** (0.09,0.61)	0.42 (0.14, 1.28)
	N/A	N/A	0.36 (0.13, 1.00)	0.67 (0.21,2.10)
	N/A	N/A	0.25*** (0.09, 0.70)	0.20*** (0.05, 0.76)
	N/A	N/A	0.44 (0.14, 1.32)	0.35 (0.09, 1.42)
	3296.00	N/A	1862.00*	1862.00*
	N/A	3817.50	1862.00*	1862.00*
Διερευνητικό καταληκτικό σημείο				
Ετήσιο ποσοστό υποτροπών, εβδομάδα 52§ Μέσος όρος (SD)	1.74 (2.18)	1.30 (1.84)	0.41 (0.78)	0.67 (1.10)

* p<0,0001

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

***Περιγραφική τιμή p ≤0,005

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

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

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

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

§ δεν έχει πραγματοποιηθεί στατιστική ανάλυση

N/A= Δεν εφαρμόζεται

HR = Λόγος κινδύνου

ΔΕ = Διάστημα εμπιστοσύνης

ΥΔ = 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 αμφοτέρωτες τις ομάδες της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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: τοκιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 5,61 [10,115], τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη κάθε εβδομάδα συν 26 εβδομάδες 0,10 [0,198], για την τοκιλιζουμάμπη 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 αμφοτέρωτα τα ερωτηματολόγια FACIT-Fatigue και EQ5D.

Ενδοφλέβια Χρήση

Ασθενείς με PA

Κλινική αποτελεσματικότητα

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

Στη Δοκιμή I, το τοκιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες ως μονοθεραπεία. Στις Μελέτες II, III και V, η τοκιλιζουμάμπη χορηγείτο ενδοφλεβίως κάθε τέσσερις εβδομάδες σε συνδυασμό με MTX έναντι εικονικού φαρμάκου και MTX. Στη Δοκιμή IV, η τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπη 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 επισημάνσης με τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg. Από τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη δοκιμή, οι οποίοι αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο + MTX, 86% έλαβε ανοικτής επισημάνσης τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 4 ή 8 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με σταθερή αγωγή με MTX (10 mg έως 25 mg ανά εβδομάδα).

Κλινική ανταπόκριση

Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης 8 mg/kg έναντι του δραστικού φαρμάκου σύγκρισης, της MTX.

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

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

Οι ασθενείς στις μελέτες I – V είχαν μέση βαθμολογία ενεργότητας της νόσου (DAS28) 6,5–6,8 κατά την αρχική εκτίμηση. Σημαντική μείωση από την αρχική εκτίμηση στη βαθμολογία DAS28 (μέση βελτίωση) 3,1–3,4 παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη (28–34%) συγκριτικά με 1–12% των ασθενών της ομάδας ελέγχου στις 24 εβδομάδες. Στη Δοκιμή II, το 65% των ασθενών πέτυχε βαθμολογία στην κλίμακα DAS28 < 2,6 την εβδομάδα 104 συγκριτικά με το 48% στις 52 εβδομάδες και το 33% των ασθενών στην εβδομάδα 24.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών II, III και IV, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ανταπόκριση ACR 20, 50 και 70 ήταν σημαντικά υψηλότερο (59% έναντι 50%, 37% έναντι 27%,

18% έναντι 11% αντίστοιχα) στην ομάδα που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 8 mg/kg συν DMARD έναντι της ομάδας που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,03$). Αντίστοιχα, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε ύφεση στην κλίμακα DAS28 ($\text{DAS28} < 2,6$) ήταν σημαντικά υψηλότερο (31% έναντι 16% αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 8mg/kg συν DMARD σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβε τοκιλιζουμάμπη 4 mg/kg συν DMARD ($p < 0,0001$).

Πίνακας 5. Ανταποκρίσεις ACR σε ελεγχόμενες μελέτες 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+ MTX	TCZ 8 mg/kg + DMARD	PBO + DMARD	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%** *	52%	56%** *	27%	59%** *	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%** *	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%** *	11%	38%***	9%	29%** *	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%** *	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - Τοκιλιζουμάμπη
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 τοκιλιζουμάμπη συν MTX, το 14% των ασθενών πέτυχε σημαντική κλινική ανταπόκριση (συντήρηση της ανταπόκρισης ACR70 για 24 εβδομάδες ή περισσότερο).

Ακτινογραφική αανταπόκριση

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 τοκιλιζουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 6).

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

Πίνακας 6. Ακτινογραφικές μέσες μεταβολές σε διάστημα 52 εβδομάδων στη Δοκιμή II

	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX
--	-----------	-------------------

	(+ TCZ από την εβδομάδα 24) N = 393	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 - Τοκιλιζουμάμπη

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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπη συγκριτικά με τους ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με DMARD. Κατά τη διάρκεια της περιόδου ανοικτής επισημάνσης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης συν 8 mg/kg συν MTX(-0,61).

Επίπεδα αιμοσφαιρίνης

Στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρατηρήθηκαν με την τοκιλιζουμάμπη 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.

Τοκιλιζουμάμπη έναντι αδαλιμουμάμπης σε συνθήκες μονοθεραπείας

Η Δοκιμή VI (WA19924), μία διπλά τυφλή δοκιμή 24 εβδομάδων, η οποία συνέκρινε τη μονοθεραπεία με τοκιλιζουμάμπη με τη μονοθεραπεία με adalimumab, 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 τοκιλιζουμάμπης έλαβαν ενδοφλέβια έγχυση τοκιλιζουμάμπης (8 mg/kg) κάθε 4 εβδομάδες (q4w) και υποδόρια (SC) ένεση εικονικού φαρμάκου κάθε 2 εβδομάδες (q2w). Οι ασθενείς στο σκέλος του adalimumab έλαβαν μία υποδόρια ένεση adalimumab (40 mg) κάθε 2 εβδομάδες (q2w) συν ενδοφλέβια (IV) έγχυση εικονικού φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες (q4w).

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

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

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

IV = ενδοφλέβια

SC = υποδόρια

ADA = αδαλιμουμάμπη

TCZ = τοκιλιζουμάμπη

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης χαρακτηρίζεται από μη γραμμική απομάκρυνση, η οποία είναι συνδυασμός γραμμικής κάθαρσης και απομάκρυνσης Michaelis-Menten. Το μη γραμμικό μέρος της απομάκρυνσης της τοκιλιζουμάμπης οδηγεί σε αύξηση στην έκθεση που είναι περισσότερο από αναλογική προς τη δόση. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοκιλιζουμάμπης δεν αλλάζουν με το χρόνο. Λόγω της εξάρτησης της ολικής κάθαρσης από τις συγκεντρώσεις της τοκιλιζουμάμπης στον ορό, η ημιζωή της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με PA, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με έγχυση διάρκειας μίας ώρας 4 ή 8 mg/kg τοκιλιζουμάμπης κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων ή με 162 mg τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης, η οποία χορηγούνταν κάθε 4 εβδομάδες: περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) σταθερής κατάστασης = 38000 ± 13000 h•μg/mL, κατώτατη συγκέντρωση (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ mg/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} της τοκιλιζουμάμπης αυξήθηκαν με την αύξηση του σωματικού βάρους. Σε σωματικό βάρος ≥ 100 kg, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) AUC, C_{min} και C_{max} της τοκιλιζουμάμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν 50000 ± 16800 μg•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 τοκιλιζουμάμπη εξομαλύνεται σε υψηλότερη έκθεση, οδηγώντας σε μικρότερα οφέλη αποτελεσματικότητας για κάθε σταδιακή αύξηση στη συγκέντρωση της τοκιλιζουμάμπης, σε τέτοιο βαθμό που κλινικά σημαντικές αυξήσεις της αποτελεσματικότητας δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με >800 mg τοκιλιζουμάμπη.

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

Ο χρόνος $t_{1/2}$ της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης προσδιορίστηκαν με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε βάση δεδομένων 3552 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), οι οποίοι λάμβαναν 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα, 162 mg υποδορίως κάθε δεύτερη εβδομάδα, και ή 4 ή 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 4 εβδομάδες για περίοδο 24 εβδομάδων.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της τοκιλιζουμάμπης δεν άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου. Για τη δόση των 162 mg κάθε εβδομάδα, η προβλεπόμενη μέση ($\pm$ SD) $AUC_{1\text{εβδομάδας}}$, $C_{\min}$ και $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης της τοκιλιζουμάμπης ήταν $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/mL}$ 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) $AUC_{1\text{εβδομάδας}}$, $C_{\min}$ και $C_{\max}$ σταθερής κατάστασης της τοκιλιζουμάμπης ήταν $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/mL}$ 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 ΡΑ, η $t_{\max}$ που αντιστοιχεί στο χρόνο μέγιστων συγκεντρώσεων τοκιλιζουμάμπης στον ορό ήταν 2,8 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 79%.

Αποβολή

Για την υποδόρια χορήγηση, ο εξαρτώμενος από τη συγκέντρωση φαινόμενος $t_{1/2}$ είναι έως και 12 ημέρες για τα 162 mg κάθε εβδομάδα και 5 ημέρες για τα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα σε ασθενείς με ΡΑ σε σταθερή κατάσταση.

Υποδόρια Χρήση

Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ

Η φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης σε ασθενείς με συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα χαρακτηρίστηκε από φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε 140 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 8 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους ≥ 30 kg), 12 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg), 162 mg υποδορίως κάθε εβδομάδα (ασθενείς βάρους ≥ 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 τοκιλιζουμάμπης 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 του τοκιλιζουμάμπης 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 Tocilizumab	162 mg QW ≥ 30 kg	162 mg Q2W κάτω από 30 kg
$C_{\text{μέγιστο}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	99.8 ± 46.2	134 ± 58.6
$C_{\text{ελάχιστο}}$ ($\mu\text{g/mL}$)	79.2 ± 35.6	65.9 ± 31.3
Μέση τιμή ($\mu\text{g/mL}$)	91.3 ± 40.4	101 ± 43.2
Συσσώρευση $C_{\text{μέγιστο}}$	3.66	1.88
Συσσώρευση $C_{\text{ελάχιστο}}$	4.39	3.21
Συσσώρευση $C_{\text{μέση τιμή}}$ ή AUC_{τ}^*	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 ΝΙΑ 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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

Πολυαρθρική ΝΙΑ

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

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

ΦΚ Παράμετρος Tocilizumab	162 mg Q2W ≥ 30 kg	162 mg Q3W κάτω των 30 kg
C _{μέγιστο} (μg/mL)	29.4 $\pm$ 13.5	75.5 $\pm$ 24.1
C _{ελάχιστο} (μg/mL)	11.8 $\pm$ 7.08	18.4 $\pm$ 12.9
C _{μέση τιμή} (μg/mL)	21.7 $\pm$ 10.4	45.5 $\pm$ 19.8
Συσσώρευση C _{μέγιστο}	1.72	1.32
Συσσώρευση C _{ελάχιστο}	3.58	2.08
Συσσώρευση C _{μέση τιμή} ή AUC _{τ} *	2.04	1.46

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

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περίπου το 90% της σταθερής κατάστασης επετεύχθη μέχρι τη 12^η εβδομάδα για τα 10 mg/kg (σωματικό βάρος <30 kg) και μέχρι τη 16^η 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 12η εβδομάδα και για τα δύο σχήματα των 162 mg SC 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 σκεύασμα SC 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.

Απομάκρυνση

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

Υποδόρια Χρήση

Ασθενείς με ΓΚΑ

Οι ΦΚ ιδιότητες της τοκιλιζουμάμπης 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 (βλέπε Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Προβλεπόμενος μέσος όρος $\pm$ SD στις ΦΚ παραμέτρους σε σταθερή κατάσταση μετά από την υποδόρια χορήγηση στη ΓΚΑ

Τοκιλιζουμάμπη ΦΚ παράμετροι	Υποδόριο	
	162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα	162 mg κάθε εβδομάδα
C_{max} (μg/mL)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
C_{trough} (μg/mL)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{mean} (μg/mL)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Συσσώρευση C_{max}	2,18	8,88
Συσσώρευση C_{trough}	5,61	9,59
Συσσώρευση C_{mean} ή AUC_{τ} *	2,81	10,91

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

Το προφίλ σταθερής κατάστασης μετά από τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε εβδομάδα ήταν σχεδόν επίπεδο, με πολύ μικρές διακυμάνσεις μεταξύ των κατώτατων και των μέγιστων τιμών, ενώ υπήρξαν σημαντικές διακυμάνσεις για τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα. Περίπου 90% της σταθερής κατάστασης (AUC_{τ}) 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 τοκιλιζουμάμπης 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 ΦΚ 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 Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 51% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς που ζυγίζουν μεταξύ 60 και 100 kg. Για το σχήμα 162 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα, η Cavg σταθερής κατάστασης ήταν 129% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 60 kg σε σύγκριση με ασθενείς με βάρος μεταξύ 60 και 100 kg. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς άνω των 100 kg (n = 7).

Απορρόφηση

Μετά από την υποδόρια δόση σε ασθενείς με ΓΚΑ, η t_{1/2} απορρόφησης ήταν περίπου 4 ημέρες. Η βιοδιαθεσιμότητα του σκευάσματος υποδόριας χορήγησης ήταν 0,8. Οι διάμεσες τιμές της T_{max} ήταν 3 ημέρες μετά από την εβδομαδιαία δόση της τοκιλιζουμάμπης και 4,5 ημέρες μετά από τη δόση της τοκιλιζουμάμπης κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Κατανομή

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

Αποβολή

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

Σε ασθενείς με ΓΚΑ, η αποτελεσματική t_{1/2} της τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης 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 τοκιλιζουμάμπης. Οι περισσότεροι ασθενείς της ΦΚ ανάλυσης πληθυσμού στις δοκιμές της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 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 ΦΚ της τοκιλιζουμάμπης.

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 τοκιλιζουμάμπη σε αυτούς τους ασθενείς.

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

Ηπατική δυσλειτουργία:

Δεν έχει διεξαχθεί καμία επίσημη δοκιμή σχετικά με την επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης.

Ηλικία, φύλο και εθνικότητα:

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

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 φαρμακοκινητική της τοκιλιζουμάμπης συμπεριλαμβανομένης της απομάκρυνσης και της απορρόφησης, έτσι ώστε η δοσολογία που βασίζεται στο βάρος σώματος να πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν (βλ. Πίνακες 8 και 9).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη-κλινικά δεδομένα ασφάλειας δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους με βάση συμβατικές δοκιμές για τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα των επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, την αναπαραγωγική τοξικότητα και την 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 τοκιλιζουμάμπη. 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 τοκιλιζουμάμπη 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 τοκιλιζουμάμπης σε πιθήκους cynomolgus κατά τη διάρκεια της πρώιμης κύησης δεν είχε άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση των αποβολών/εμβρυϊκών- θανάτων σε περιπτώσεις υψηλής συστηματικής έκθεσης (> 100

φορές x ανθρώπινη έκθεση) στην ομάδα υψηλής δόσης- των 50 mg/kg/ημέρα συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τις άλλες ομάδες χαμηλής δόσης-. Παρόλο που η κυτοκίνη IL-6 δεν φαίνεται να είναι σημαντική για την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον ανοσολογικό έλεγχο της αλληλεπίδρασης μητέρας/εμβρύου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα συσχέτισης του συγκεκριμένου ευρήματος με την τοκιλιζουμάμπη.

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

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

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-αργινίνη

L-ιστιδίνη

L-γαλακτικό οξύ

Χλωριούχο νάτριο

Πολυσορβικό 80 (E 433)

Υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524) (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.

Διατηρείστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί να προστατεύεται από το φως.

Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας μπορούν να αποθηκευτούν μέχρι 14 ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (μικρότερη ή ίση με 30 °C). Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας πρέπει να προστατεύονται από το φως και να απορρίπτονται εάν δεν χρησιμοποιηθούν εντός της περιόδου των 14 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) ή πριν από την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

Η ημερομηνία αφαίρεσης της συσκευασίας από το ψυγείο πρέπει να καταγράφεται στο κουτί. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν μείνει εκτός ψυγείου για περισσότερο από 14 ημέρες. Μην χρησιμοποιείτε εξωτερικές πηγές θερμότητας, όπως ζεστό νερό, για να ζεστάνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα 0,9 mL σε προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα με καπάκι βελόνας χωρίς λατέξ, πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό βρωμοβουτυλίου), που περιέχει 162 mg Tyenpe συναρμολογημένα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Μεγέθη συσκευασίας 1 4 και 12 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας

.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tyenpe παρέχεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης . Μετά από την απομάκρυνση της προγεμισμένης πένας από το ψυγείο, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας θα πρέπει να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου περιμένοντας 45 λεπτά πριν από την ένεση. Η πένα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Μετά από την αφαίρεση του πώματος, η ένεση πρέπει να ξεκινάει αμέσως, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φαρμακευτικό προϊόν και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν χρησιμοποιείται αμέσως μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Εάν ο πορτοκαλί ράβδος εμβόλου δεν κινηθεί αφού έχετε πιέσει το κουμπί ενεργοποίησης, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη.

Μην επιχειρείτε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. 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 υποκίτρινο, ή οποιοδήποτε τμήμα της προγεμισμένης πέννας φαίνεται να έχει καταστραφεί.

Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση του Tyenne 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

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

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1754/010
EU/1/23/1754/011
EU/1/23/1754/012

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2023

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 II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ 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

Merck Serono S.A.
Chemin du Fenil, Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Ελβετία

mAbxience S.A.U.
Calle José Zabala 1040
Garin, B1619JNA, Buenos Aires
Αργεντινή

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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Αυστρία

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 (PSUR)

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/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει 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 η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- *Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου*

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα παρέχει πακέτο ενημέρωσης 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 Tyenpe

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 μπορεί να επανεμφανιστούν. Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν καθοδήγηση από τον επαγγελματία υγείας τους σε περίπτωση που εμφανίσουν κάποια λοίμωξη οποιουδήποτε είδους (ακόμα και κρυολόγημα) κατά τη στιγμή της προγραμματισμένης θεραπείας τους με Tyenpe.
- για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tyenpe μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές της εκκολπωματίτιδας οι οποίες ενδέχεται να πάρουν σοβαρή μορφή εάν δεν αντιμετωπιστούν με αγωγή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον γιατρό τους εάν εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα στομαχικού πόνου ή κολικού με αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου ή εάν παρατηρήσουν αίμα στα κόπρανά τους. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώσει τον επαγγελματία υγείας εάν έχει ή είχε εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα (φλεγμονή σε μέρη του παχέος εντέρου).
- για την αντιμετώπιση του κινδύνου ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούν Tyenpe μπορεί να αναπτύξουν σοβαρή ηπατική βλάβη. Η ηπατική λειτουργία των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται για αλλαγές στο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων μέσω δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tyenpe. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώσουν αμέσως το γιατρό τους εάν παρουσιάσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων της κόπωσης, σύγχυσης κοιλιακού άλγους, πόνο ή πρήξιμο στην άνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου και ίκτερου (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών και σκούρα καφέ ούρα).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyenne 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
τοκιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-αργινίνη, L-ιστιδίνη, L-γαλακτικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, E 433, E 507 ή/και E 524, ύδωρ για ενέσιμα

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 χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/005

EU/1/23/1754/006

13. 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

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

Tyenne 20 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
τοκιλιζουμάμπη
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyenne 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
τοκιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 162 mg τοκιλιζουμάμπης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-αργινίνη, L-ιστιδίνη, L-γαλακτικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, E 433, E 507 ή/και E 524, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 προγεμισμένη σύριγγα

4 προγεμισμένες σύριγγες

12 προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να αποθηκευτούν μέχρι 14 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30 °.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο: / /

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

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1754/007

EU/1/23/1754/008

EU/1/23/1754/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Tyenne 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

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tyenne 162 mg ενέσιμο
τοκιλιζουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tyenne 162 mg διάλυμα για ένεση σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέναστοκιλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 162 mg τοκιλιζουμάμπη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

L-αργινίνη, L-ιστιδίνη, L-γαλακτικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, E 433, E 507ή/και E 524, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

4 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

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

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας μπορούν να αποθηκευτούν μέχρι 14 ημέρες σε θερμοκρασία μικρότερη ή ίση με 30 °C.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

Ημερομηνία που βγήκε από το ψυγείο: / /

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1754/010

EU/1/23/1754/011

EU/1/23/1754/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

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

Tyenne 162 mg πένα

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 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΣΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tyenne 162 mg ενέσιμο
τοκλιζουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

162 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tyenne 20 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση τοκιλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Tyenne.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Tyenne και ποια είναι η χρήση του

Το Tyenne περιέχει τη δραστική ουσία τοκιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, η οποία αποτελείται από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα), το οποίο αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης) που ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος και δεσμεύοντάς την μπορεί να μειωθεί η φλεγμονή στο σώμα σας. Το Tyenne συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων και επίσης μπορεί να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Tyenne έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο και βελτιώνει την ικανότητά σας να κάνετε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

- Το Tyenne χρησιμοποιείται στη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές. Το Tyenne χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Εντούτοις, το Tyenne μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- Το Tyenne μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ενηλίκων οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη εάν έχουν σοβαρή, ενεργή και προϊούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα.

- Το Tyenne χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με συστηματική ΝΙΑ. Το Tyenne χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω που έχουν **ενεργό συστηματική ΝΙΑ**, μια φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις, καθώς και

πυρετό και εξάνθημα. Το Tyenpe χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της συστηματικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.

- **Το Tyenpe χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών με πολυαρθρική ΝΙΑ.** Το Tyenpe χρησιμοποιείται για παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με ενεργό **πολυαρθρική ΝΙΑ**, μία φλεγμονώδη νόσο που προκαλεί πόνο και οίδημα σε μία ή περισσότερες αρθρώσεις. Το Tyenpe χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της πολυαρθρικής ΝΙΑ και μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή ως μονοθεραπεία.
- **Το Tyenpe χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ηλικίας 2 ετών και άνω με σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών (CRS),** μια ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με T-λεμφοκύτταρα φέροντα χημειοθεραπευτικούς υποδοχείς (CAR T κύτταρα) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου.
- **Το Tyenpe 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 Tyenpe

Το Tyenpe δεν πρέπει να σας χορηγηθεί

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην τοκιλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην Παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή, σοβαρή λοίμωξη (με την εξαίρεση του COVID-19).

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

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας προτού σας χορηγηθεί το Tyenpe.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών ή εξάνθημα του δέρματος, κατά τη διάρκεια ή μετά το τέλος της έγχυσης **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**
- Σε περίπτωση που έχετε οποιοδήποτε είδος **λοίμωξης**, μακροχρόνιας ή βραχυχρόνιας ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tyenpe μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με Tyenpe. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως 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. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Tyenpe, ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.

- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει εμβολιαστεί πρόσφατα (είτε ενήλικας είτε παιδί), ή σκοπεύει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς, ιδιαίτερα τα παιδιά, πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Tyenne, εκτός εάν απαιτείται επείγουσα έναρξη θεραπείας. Ορισμένοι τύποι εμβολίων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν λαμβάνετε το Tyenne.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορείτε ακόμη να λαμβάνετε το Tyenne.
- Εάν έχετε **παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Tyenne.
- 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 δοθεί το Tyenne και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση του Tyenne σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων**, (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό ειδικών κυττάρων του αίματος), απευθυνθείτε στον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορούν ακόμη να λαμβάνουν το Tyenne.

Άλλα φάρμακα και Tyenne

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα (ή παίρνει το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής), ή έχετε πάρει πρόσφατα οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Αυτό αφορά και φάρμακα τα οποία χορηγούνται χωρίς συνταγή. Το Tyenne μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. Εάν χρησιμοποιείτε φάρμακα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες, **ενημερώστε τον γιατρό σας**:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της **φλεγμονής**
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, χρησιμοποιείται για τη μείωση των **επιπέδων χοληστερόλης**
- αναστολείς διαύλων ασβεστίου (όπως αμλοδιπίνη), χρησιμοποιείται για τη θεραπεία **αρτηριακής υπέρτασης**
- 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 (όπως τεμαζεπάμη), που χρησιμοποιείται για την **ανακούφιση του άγχους**.

Όσον αφορά τους εμβολιασμούς, ανατρέξτε στην ενότητα σχετικά με τις προειδοποιήσεις.

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Tyenne δεν ενδείκνυται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της PA, της συστηματικής NIA ή της πολυαρθρικής NIA.

Κόση και θηλασμός

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

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

Σταματήστε το θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί το Tyenpe 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 Tyenpe απεκκρίνεται 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 Tyenpe περιέχει νάτριο

Μετά από αραίωση με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 0,9 %, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 221,6 mg νατρίου ανά μέγιστη δόση 800 mg, ισοδύναμο με το 11,1 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Το Tyenpe περιέχει πολυσорβικό 80 (E 433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,8 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 80 mg/4 mL, 2 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 200 mg/10 mL και 4 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο των 400 mg/20 mL, που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας κάποια γνωστή αλλεργία.

3. Πώς χορηγείται το Tyenpe

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

Το Tyenpe θα σας χορηγηθεί **μέσω ενστάλαξης στη φλέβα, από γιατρό ή νοσοκόμο**. Θα αραιώσουν το διάλυμα, θα προετοιμάσουν την ενδοφλέβια έγχυση και θα σας παρακολουθούν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία.

Ενήλικες ασθενείς με PA

Η συνήθης δόση του Tyenpe είναι 8 mg ανά kg σωματικού βάρους. Ανάλογα με την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σε 4 mg/ kg, μετά να την αυξήσει ξανά σε 8 mg/ kg όταν είναι απαραίτητο.

Στους ενήλικες το Tyenpe θα χορηγείται μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) για διάστημα μιας ώρας.

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

Η συνήθης δόση Tyenpe εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **12 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με συστηματική NIA θα χορηγείται Tyenpe μια φορά κάθε 2 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

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

Η συνήθης δόση Tyenpe εξαρτάται από το βάρος σας.

- Εάν ζυγίζετε λιγότερο από 30 kg: η δόση είναι **10 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**
- Εάν ζυγίζετε 30 kg ή περισσότερο: η δόση είναι **8 mg για κάθε κιλό σωματικού βάρους**

Η δόση υπολογίζεται βάσει του σωματικού σας βάρους σε κάθε χορήγηση.

Στα παιδιά με πολυαρθρική NIA θα χορηγείται Tyenne μια φορά κάθε 4 εβδομάδες μέσω ενστάλαξης στη φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) σε διάστημα μιας ώρας.

Ασθενείς με CRS

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

Ασθενείς με COVID-19

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

Εάν σας χορηγείται μεγαλύτερη δόση Tyenne από την κανονική

Δεδομένου ότι το Tyenne σας χορηγείται από γιατρό ή νοσηλεύτη, είναι απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική. Εάν ωστόσο ανησυχείτε, μιλήστε με τον γιατρό σας.

Εάν παραλείψετε μία δόση Tyenne

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

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tyenne

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Tyenne, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Tyenne μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εκδηλωθούν τουλάχιστον και μέχρι 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Tyenne.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: *Αυτές είναι συχνές: Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 10 ανθρώπους*

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την έγχυση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σπίξιμο 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 στους 1000 ανθρώπους

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

Λίστα άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 10 ανθρώπους

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα) που ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι,
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) στα κάτω άκρα, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία),
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης που φαίνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 100 ανθρώπους

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 1000 ανθρώπους

- 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 επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 10.000 ανθρώπους

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στις 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 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 Tyenpe

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα. 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 Tyenpe

- Η δραστική ουσία είναι η τοκιλιζουμάμπη.
Κάθε φιαλίδιο 4 mL περιέχει 80 mg τοκιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 10 mL περιέχει 200 mg τοκιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
Κάθε φιαλίδιο 20 mL περιέχει 400 mg τοκιλιζουμάμπης (20 mg/mL).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Ι-αργινίνη, Ι-ιστιδίνη, Ι-γαλακτικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80 (E 433), υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524), και ύδωρ για ενέσιμα.
Όσον αφορά το νάτριο και το πολυσορβικό 80, ανατρέξτε στην ενότητα 2 «Το Tyenpe περιέχει νάτριο» και «Το Tyenpe περιέχει πολυσορβικό 80 (E 433)» παραπάνω.

Εμφάνιση του Tyenpe και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tyenpe είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Το πυκνό διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο υγρό.

Το Tyenpe διατίθεται σε φιαλίδια που περιέχουν 4 mL, 10 mL και 20 mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 4 φιαλίδια. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Γερμανία

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες αραιώσης πριν από τη χορήγηση

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

Ενήλικοι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, COVID-19 και CRS (≥ 30 kg)

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

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

Ασθενείς με συστηματική, πολυαρθρική NIA και CRS ≥ 30 kg

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

Ασθενείς με συστηματική NIA και CRS < 30 kg

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

Ασθενείς με πολυαρθρική NIA < 30 kg

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

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή 4,5 mg/mL (0,45%), το Tyenne είναι συμβατό με σάκους και φιάλες έγχυσης από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο και πολυβινυλοχλωρίδιο, καθώς και με γυάλινες φιάλες έγχυσης.

Το Tyenne είναι μόνο για μια χρήση.

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

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tyenne 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα τοκιλιζουμάμπη

▼ 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 το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Tyenne.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Tyenne και ποια είναι η χρήση του

Το Tyenne περιέχει τη δραστική ουσία τοκιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το Tyenne χρησιμοποιείται στη θεραπεία:

- **ενήλικων με μέτρια έως σοβαρή μορφή ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ)**, μιας αυτοάνοσης νόσου, εάν οι προηγούμενες θεραπείες ήταν αναποτελεσματικές.
- **ενήλικων με σοβαρή, ενεργή και προϋούσα ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)**, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη.

Το Tyenne συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων της ΡΑ, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Tyenne έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το Tyenne χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Tyenne μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ),** η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση (κούραση) και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το Tyenne μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του Tyenne στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ασθένειας.

- **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 Tyenne 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 Tyenne 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 να χρησιμοποιήσετε το Tyenne

Μην χρησιμοποιήσετε το Tyenne

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στη τοκιλιζουμάμπη 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 έναν γιατρό. Μην χρησιμοποιήσετε το Tyenne.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tyenne.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του

προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**

- Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του Tyenpe.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοιμώξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις, **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tyenpe μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.
- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το Tyenpe. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος** ή **εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Tyenpe, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Tyenpe. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tyenpe.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το Tyenpe.
- Εάν έχετε **παράγοντες κινδύνου για καρδιοπάθεια**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Tyenpe.
- 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 Tyenpe, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δεν συνιστάται η χρήση της προγεμισμένης ένεσης Tyenne σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους. Το Tyenne δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ (συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα) με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων** (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί Tyenne.

Άλλα φάρμακα και Tyenne

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Το Tyenne μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (όπως αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης
- 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 (όπως τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Όσον αφορά τους εμβολιασμούς, ανατρέξτε στην ενότητα σχετικά με τις προειδοποιήσεις παραπάνω.

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Tyenne δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

Κύηση και θηλασμός

Το Tyenne δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

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

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί Tyenne και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tyenne απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tyenne περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε σύριγγα των 162 mg/0,9 mL, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το Tyenne περιέχει πολυσорβικό 80 (E 433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 mg πολυσорβικού 80 σε σύριγγα των 162 mg/0.9 mL που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας κάποια γνωστή αλλεργία.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tyenpe

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή της ΓΚΑ..

Ενήλικες με ΡΑ και ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες με ΡΑ (ρευματοειδή αρθρίτιδα) και ΓΚΑ (γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα) είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Παιδιά και έφηβοι με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 1 έτους και άνω)

Η συνήθης δόση Tyenpe εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας), μία φορά κάθε εβδομάδα

Παιδιά και έφηβοι με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 2 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση Tyenpe 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 Tyenpe χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του Tyenpe. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνοι σας την ένεση του Tyenpe. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του Tyenpe μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης Tyenpe στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση, όπως τα παιδιά.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης μόνοι σας στον εαυτό σας ή σε κάποιο παιδί ασθενή που φροντίζετε. Θα βρείτε λεπτομερείς "Οδηγίες χορήγησης" στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tyenpe από την κανονική

Δεδομένου ότι το Tyenpe χορηγείται σε μία προγεμισμένη σύριγγα, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. Ωστόσο, εάν ανησυχείτε μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

Εάν ένας ενήλικας με ΡΑ ή ΓΚΑ ή ένα παιδί ή έφηβος με συστηματική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Tyenpe ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

- Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.

- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε τη δόση σας που χορηγείται κάθε εβδομάδα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Tyenpe, επικοινωνήστε με 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 Tyenpe ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Tyenpe, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tyenpe

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Tyenpe, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Tyenpe μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Tyenpe.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

Αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση:

- δυσκολία στην αναπνοή, σφίξιμο στο στήθος ή ζάλη
- εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας ή του προσώπου

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **αμέσως**.

Σημεία σοβαρών λοιμώξεων:

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

Σημεία και συμπτώματα ηπατικής τοξικότητας:

Αυτά είναι σπάνια: μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 1000 ανθρώπους

- 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 1 στους 10 ανθρώπους ή περισσότερους

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους

- σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (Αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10000 ανθρώπους

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

Πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και έφηβους με συστηματική ΝΙΑ ή πολυαρθρική ΝΙΑ 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 Tyenpe

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας και στο κουτί μετά το EXP/ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες σύριγγες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως.

Οι προγεμισμένες σύριγγες μπορεί να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για μία μόνο περίοδο έως 14 ημερών. Οι προγεμισμένες σύριγγες πρέπει να προστατεύονται από το φως και να απορρίπτονται εάν δεν χρησιμοποιηθούν εντός της περιόδου των 14 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) ή πριν από την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

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

Η σύριγγα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει αμέσως, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη σύριγγα δε χρησιμοποιείται αμέσως μετά την απομάκρυνση του καπακιού, 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.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tyenpe

- Η δραστική ουσία είναι η τοκιλιζουμάμπη.

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

- Τα άλλα συστατικά είναι Ι-αργινίνη, Ι-ιστιδίνη, Ι-γαλακτικό οξύ, γλυκρινικό οξύ, πολυσορβικό 80 (E 433), υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524), και ύδωρ για ενέσιμα. Όσον αφορά το νάτριο και το πολυσορβικό 80, ανατρέξτε στην ενότητα 2 «Το Tyenpe περιέχει νάτριο» και «Το Tyenpe περιέχει πολυσορβικό 80 (E 433)» παραπάνω.

Εμφάνιση του Tyenpe και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tyenne είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο.

Το Tyenne διατίθεται ως προγεμισμένη σύριγγα των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος τοκιλιζουμάμπης για ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1,4 ή 12 προγεμισμένες σύριγγες. **Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Γερμανία

Παρασκευαστής
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε αυτές τις οδηγίες χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Tyenne και κάθε φορά που λαμβάνετε επαναπλήρωση συνταγής.

Σημαντικές πληροφορίες

- Διαβάστε τις πληροφορίες ασθενούς που συνοδεύουν την προγεμισμένη σύριγγα Tyenne για σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν τη χρησιμοποιήσετε.
- Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Tyenne για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας δείχνει σε εσάς ή στον φροντιστή σας τον σωστό τρόπο χρήσης της.
- Άτομα που είναι τυφλά ή έχουν προβλήματα όρασης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν την προγεμισμένη σύριγγα Tyenne χωρίς βοήθεια από άτομο εκπαιδευμένο να χρησιμοποιεί την προγεμισμένη σύριγγα Tyenne.
- Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες.

Αποθήκευση προγεμισμένων συριγγών Tyenne

- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό της κουτί σε ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

Μην καταψύχετε τον Tyenne.

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe που έχει καταψυχθεί ή αφεθεί απ' ευθείας εκτεθειμένο στο ηλιακό φως επειδή μπορεί να οδηγήσει σε ασθένεια.

Χρήση προγεμισμένης σύριγγας Tyenpe

- Πάντοτε να κάνετε την ένεση του Tyenpe χρησιμοποιώντας την τεχνική που σας δίδαξε ο γιατρός σας.
- Η προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe προορίζεται μόνο για χρήση μίας δόσης (1 φορά).

Μην μοιράζεστε την προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe με άλλο άτομο. Μπορεί να μεταδώσετε σε άλλο άτομο μια λοίμωξη ή να μεταδοθεί μια μόλυνση από αυτούς.

- Η προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe διαθέτει ένα διαφανές προστατευτικό κάλυμμα βελόνας που καλύπτει τη βελόνα μετά την ολοκλήρωση της ένεσης.

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το κουτί είναι ανοιχτό ή κατεστραμμένο.

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν έχει πέσει σε σκληρή επιφάνεια.

Η προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να σπάσει ακόμα και αν δεν μπορείτε να δείτε το σπάσιμο.

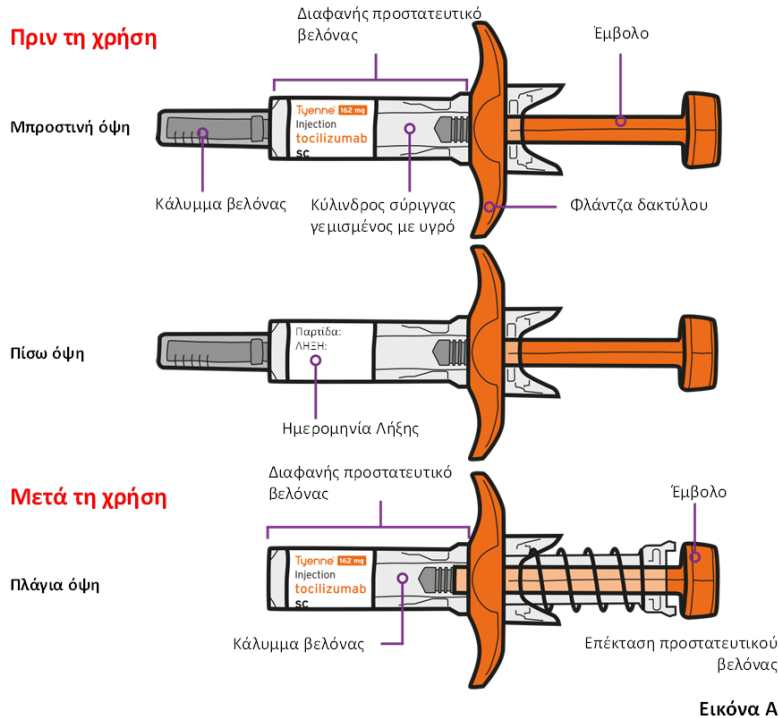
Μην αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας από την προγεμισμένη σύριγγα μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

Μην προσπαθήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα γιατί μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση.

Ταξιδεύοντας με την προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe

- Εάν χρειάζεται, για παράδειγμα όταν ταξιδεύετε, η προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία (έως 30 °C) για συνολικό διάστημα έως και 14 ημέρες αλλά όχι για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από την αρχική ημερομηνία λήξης (EXP). Σημειώστε τη σχετική ημερομηνία στο κουτί.
- Πετάξτε το Tyenpe που έχει διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) και δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 14 ημερών.
- Όταν ταξιδεύετε με αεροπλάνο, ελέγχετε πάντα με την αεροπορική σας εταιρεία και τον γιατρό σας σχετικά με τη μεταφορά ενέσιμων φαρμάκων μαζί σας. Να έχετε πάντα μαζί σας το Tyenpe στις χειραποσκευές σας, επειδή ο χώρος αποσκευών του αεροσκάφους μπορεί να είναι πολύ κρύος και το Tyenpe μπορεί να παγώσει.

Η προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe



Εικόνα Α

Μην προσπαθήσετε να ενεργοποιήσετε το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας πριν από την ένεση.

ΒΗΜΑ 1: Προετοιμαστείτε για την ένεσή σας

1.1 Προετοιμάστε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή έναν πάγκο εργασίας, σε έναν καλά φωτισμένο χώρο.

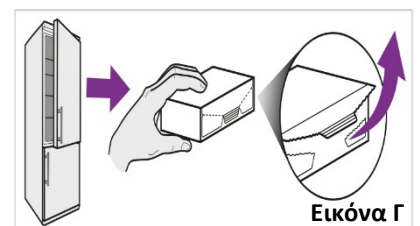
1.2 Απαιτούμενες προμήθειες (Εικόνα Β):

- 1 επίθεμα αλκοόλης για τον καθαρισμό του σημείου πριν από την ένεση
- 1 αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα για χρήση μετά την ένεση
- 1 δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων για ασφαλή
- απόρριψη του καλύμματος της βελόνας και της χρησιμοποιημένης σύριγγας (βλ. Βήμα 7 «Πετάζετε τη σύριγγα σας»).



Εικόνα Β

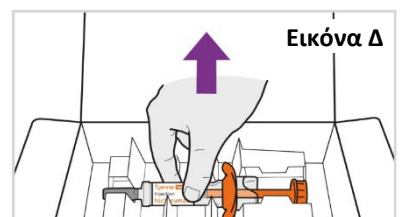
1.3 Βγάλτε το κουτί Tyenpe από το ψυγείο και ανοίξτε το (Εικόνα Γ).



Εικόνα Γ

1.4 Αφαιρέστε μία προγεμισμένη σύριγγα μία χρήσης Tyenpe από το κουτί:

- Τοποθετήστε δύο δάχτυλα σε κάθε πλευρά, στη μέση του διαφανούς προστατευτικού βελόνας.
- Τραβήξτε την προγεμισμένη σύριγγα ευθεία προς τα πάνω και έξω από το δίσκο (Εικόνα Δ).



Εικόνα Δ

Μη σηκώνετε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο ή το καπάκι της βελόνας. Κάτι τέτοιο μπορεί να προκαλέσει ζημιά στην προγεμισμένη σύριγγα ή να ενεργοποιήσει το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας.

1.5 Επιστρέψτε το κουτί με τυχόν υπόλοιπες προγεμισμένες σύριγγες στο ψυγείο.

1.6 Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τη χρήση, ώστε το φάρμακο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (**Εικόνα Ε**). Η ένεση κρύου φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει δυσφορία κατά την ένεση και να δυσκολέψει την ώθηση του εμβόλου προς τα μέσα.



Μην επιταχύνετε τη διαδικασία θέρμανσης με οποιονδήποτε τρόπο, όπως σε φούρνο μικροκυμάτων ή τοποθετώντας τη σύριγγα σε ζεστό νερό ή άμεσο ηλιακό φως.
Μην αφαιρείτε το καπάκι της βελόνας ενώ αφήνετε την προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

1.7 Προετοιμάστε και ελέγξτε τα αρχεία των προηγούμενων σημείων ένεσης. Αυτό θα σας βοηθήσει να επιλέξετε το κατάλληλο σημείο ένεσης για αυτή την ένεση (βλ. **Βήμα 8 «Καταγράψτε την ένεσή σας»**).

ΒΗΜΑ 2: Πλύντε τα χέρια σας

2.1 Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό και στη συνέχεια στεγνώστε τα με μια καθαρή πετσέτα (**Εικόνα Ζ**).



ΒΗΜΑ 3: Ελέγξτε τη σύριγγα

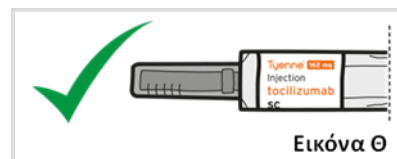
3.1 Ελέγξτε την προγεμισμένη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι:

- Η προγεμισμένη σύριγγα, το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα βελόνας και το καπάκι της βελόνας δεν έχουν ραγίσει ή καταστραφεί (**Εικόνα Η**).

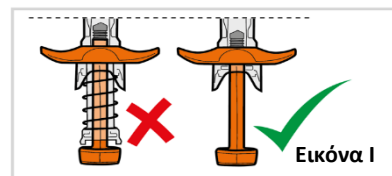


της

- Το καπάκι της βελόνας είναι καλά στερεωμένο (**Εικόνα Θ**).



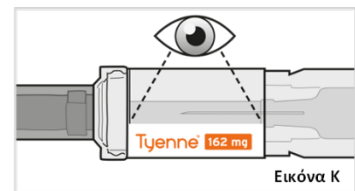
- Το ελατήριο του προστατευτικού της βελόνας δεν είναι εκτεταμένο (**Εικόνα Ι**).



Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν παρουσιάζει οποιοδήποτε σημείο βλάβης. Σε περίπτωση βλάβης, καλέστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και πετάξτε τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **Βήμα 7 «Πετάξτε τη σύριγγα»**).

3.2 Ελέγξτε το υγρό μέσα από το διαφανές παράθυρο της σύριγγας για να βεβαιωθείτε ότι:

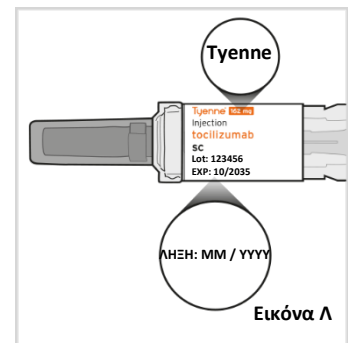
- Το υγρό είναι διαυγές και άχρωμο έως υποκίτρινο και απαλλαγμένο από σωματίδια και νιφάδες (**Εικόνα Κ**).



Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες ή παρουσιάζει οποιοδήποτε σημείο βλάβης. Εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο, περιέχει σωματίδια ή νιφάδες, καλέστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και πετάξτε τη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **Βήμα 7 «Πετάξτε τη σύριγγα»**).

3.3 Ελέγξτε την ετικέτα στην προγεμισμένη σύριγγα για να βεβαιωθείτε ότι:

- Η ονομασία στην προγεμισμένη σύριγγα γράφει Tyenne (βλ. **Εικόνα Λ**).
- Η ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) στην προγεμισμένη σύριγγα δεν έχει παρέλθει (βλ. **Εικόνα Λ**).



Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν

- Η ονομασία στην ετικέτα δεν είναι Tyenne.
- Η ημερομηνία λήξης στην ετικέτα έχει παρέλθει.

Εάν η ετικέτα δεν φέρει το Tyenne ή έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας και πετάξτε την προγεμισμένη σύριγγα στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **Βήμα 7 «Πετάξτε τη σύριγγα σας»**).

ΒΗΜΑ 4: Επιλέξτε τη Θέση Ένεσης

4.1 Επιλέξτε ένα σημείο ένεσης (Εικόνα Μ):

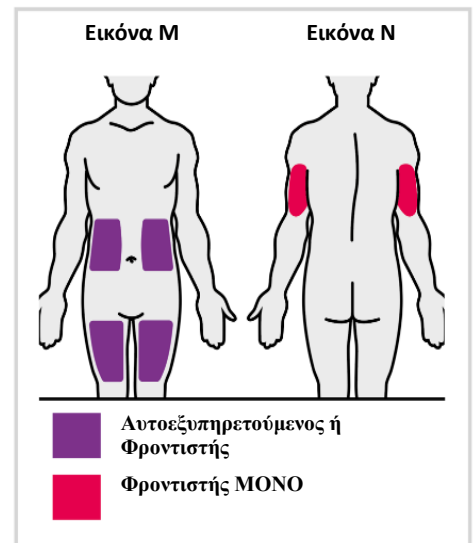
- Το μπροστινό μέρος των μηρών, ή
- Περιοχή στομάχου (κατώτερη κοιλιακή χώρα), εκτός από την περιοχή 5 εκατοστά από τον ομφαλό (αφαλός).
- Εάν κάνετε την ένεση σε κάποιον άλλο, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε εξωτερική πλευρά του μπράτσου (Εικόνα Ν).

Μην επιχειρήσετε να χρησιμοποιήσετε μόνοι σας την περιοχή του άνω βραχίονα. Να κάνετε την ένεση μόνο στις θέσεις που εμφανίζονται.

4.2 Επιλέξτε διαφορετικό σημείο ένεσης (τουλάχιστον 3 cm από την τελευταία περιοχή που ενέσατε) για κάθε νέα ένεση για να μειώσετε την ερυθρότητα, τον ερεθισμό ή άλλα δερματικά προβλήματα.

Μην κάνετε την ένεση σε περιοχή που είναι επώδυνη (ευαίσθητη), μελανιασμένη, κόκκινη, σκληρή, σημαδεμένη ή όπου έχετε ραγάδες, κρεατοελιές ή τατουάζ.

Εάν έχετε ψωρίαση, **μην** κάνετε την ένεση σε βλάβες ή κόκκινα, παχιά, ανυψωμένα ή φολιδωτά μπαλώματα.



ΒΗΜΑ 5: Καθαρίστε τη Θέση Ένεσης

5.1 Σκουπίστε το δέρμα σας στη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης για να το καθαρίσετε (βλ. Εικόνα Ξ). Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.

Μην φυσάτε πάνω στη θέση ένεσης ή την αγγίζετε μετά τον καθαρισμό.

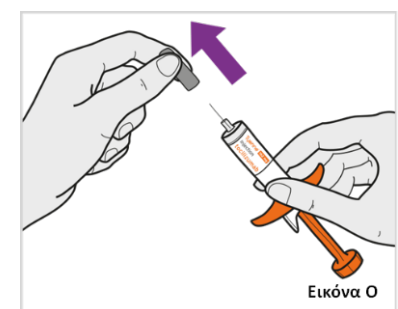


ΒΗΜΑ 6: Πραγματοποιήστε την Ένεσή σας

6.1 Αφαιρέστε το καπάκι της βελόνας

- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας στο ένα χέρι (Εικόνα Ο).
- Χρησιμοποιήστε το άλλο σας χέρι για να αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας τραβώντας το προς τα έξω (Εικόνα Ο).

Μην κρατάτε το έμβολο ενώ αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας.



Εάν δεν μπορείτε να αφαιρέσετε το καπάκι της βελόνας, θα πρέπει να ζητήσετε βοήθεια από έναν φροντιστή ή να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

- Πετάξτε το καπάκι της βελόνας στο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

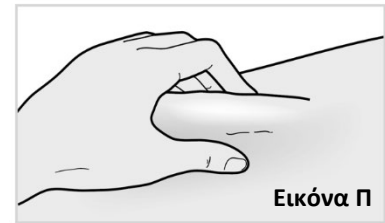
Μπορεί να δείτε σταγόνες υγρού στην άκρη της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν θα επηρεάσει τη δόση σας.

Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήνετε να αγγίξει οποιαδήποτε επιφάνεια μετά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας, επειδή αυτό μπορεί να προκαλέσει ένα τυχαίο ραβδί βελόνας.

Μπορεί να υπάρχει μια μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe. Δεν χρειάζεται να την αφαιρέσετε.

6.2 Ανασηκώστε το δέρμα

- Με το ελεύθερο χέρι σας, ανυψώστε απαλά μία πτυχή καθαρού δέρματος γύρω από την περιοχή όπου σκοπεύετε να κάνετε την ένεση (χωρίς να πιέσετε ή να αγγίξετε την καθαρισμένη περιοχή) και κρατήστε την σταθερά για να αποφύγετε την ένεση στους μυς (**Εικόνα Π**). Η ένεση σε μυ μπορεί να προκαλέσει την αίσθηση δυσφορίας της ένεσης.

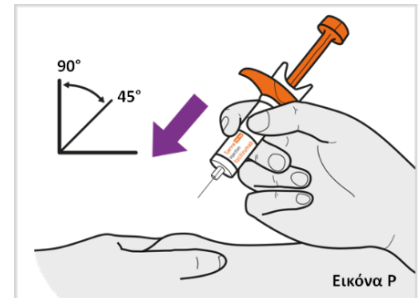


6.3 Εισάγετε τη βελόνα

Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα όπως κρατάτε ένα μολύβι.

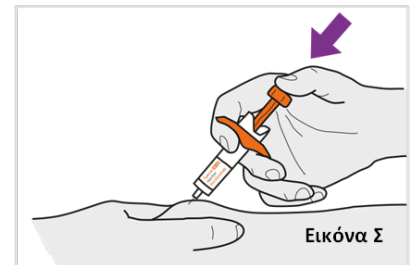
- Με μια γρήγορη, σύντομη κίνηση, εισάγετε ολόκληρη τη βελόνα στο ανασηκωμένο δέρμα υπό γωνία μεταξύ 45° και 90° (**Εικόνα Ρ**). Χορηγήστε την ένεση στη γωνία που σας υπέδειξε ο γιατρός σας να χρησιμοποιήσετε.

Είναι σημαντικό να χρησιμοποιήσετε τη σωστή γωνία για να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο είναι χορηγείται κάτω από το δέρμα (σε λιπώδη ιστό) ή η ένεση μπορεί να είναι επώδυνη και το φάρμακο μπορεί να μην λειτουργεί.



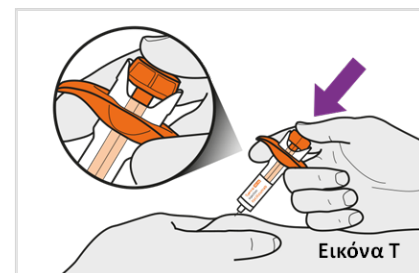
6.4 Ένεση

- Χρησιμοποιήστε τον αντίχειρά σας για να σπρώξετε απαλά το έμβολο μέχρι τέρμα προς τα κάτω (**Εικόνα Σ**).



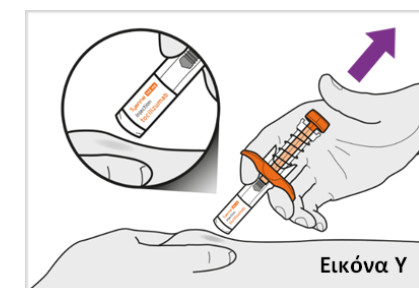
- Συνεχίστε να πιέζετε προς τα κάτω το έμβολο για να χορηγήσετε την πλήρη δόση μέχρι να μην μπορείτε να πατήσετε άλλο (**Εικόνα Τ**).

Μην απομακρύνετε τη βελόνα από το δέρμα έως ότου το έμβολο να κινηθεί σε όλο το μήκος έως κάτω.



6.5 Ολοκληρώστε την ένεση

- Κρατήστε τη σύριγγα σταθερά χωρίς να την μετακινήσετε, στην ίδια γωνία με την εισαγωγή.
- Απελευθερώστε αργά τον αντίχειρά σας από το έμβολο. Το έμβολο θα κινηθεί προς τα πάνω. Το σύστημα ασφαλείας θα αφαιρέσει τη βελόνα από το δέρμα και θα καλύψει τη βελόνα (**Εικόνα Υ**).
- Απελευθερώστε το ανασηκωμένο δέρμα



Σημαντικό: Καλέστε αμέσως το γιατρό σας εάν:

- Το διαφανές προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας δεν καλύπτει τη βελόνα μετά την ένεση. Η ένεση λανθασμένης ποσότητας φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει ή να καθυστερήσει τη θεραπεία σας.

Μην επαναχρησιμοποιείτε σύριγγα ακόμη σε περίπτωση μερικής ένεσης.

Μην προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το καπάκι της βελόνας, καθώς θα μπορούσε να οδηγήσει σε τραυματισμό από τη βελόνα.

6.6 Μετά την ένεση

Εάν υπάρχει αίμα ή υγρό στη θέση ένεσης, πιέστε απαλά το δέρμα με ένα κομμάτι βαμβάκι ή με μία γάζα (**Εικόνα Φ**). Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο εάν χρειάζεται.

Μην τρίβετε τη θέση ένεσης.



ΒΗΜΑ 7: Πετάζετε την προγεμισμένη σύριγγά σας

7.1 Πετάζετε την χρησιμοποιημένη σας σύριγγα σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά την χρήση (**Εικόνα Χ**).

Εάν δεν έχετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, θα μπορούσατε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο οικιακής χρήσης που:

- Είναι φτιαγμένο από πλαστικό βαρέως τύπου,
- Μπορεί να κλείνει με ένα στεγανό, ανθεκτικό σε διάτρηση καπάκι, το οποίο θα εμποδίζει τα αιχμηρά αντικείμενα να εξέρχονται,
- Είναι σε όρθια θέση και σταθερό κατά τη χρήση,
- Δεν στάζει και
- Έχει κατάλληλη σήμανση ώστε να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα εντός του δοχείου.



Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι σχεδόν γεμάτο, θα χρειαστεί να ακολουθήσετε τις τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τον σωστό τρόπο απόρριψης του δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) χρησιμοποιημένες σύριγγες στα οικιακά απορρίμματα.

Μην απορρίπτετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά σας απορρίμματα, εκτός εάν το επιτρέπουν οι τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

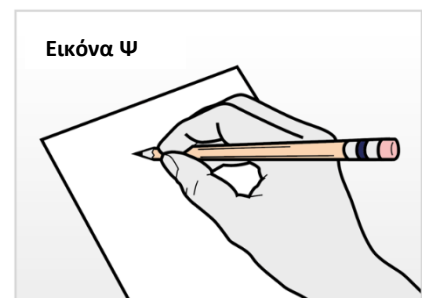
Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φυλάσσετε τις προγεμισμένες σύριγγες Tyenpe και το δοχείο απόρριψης σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.

ΒΗΜΑ 8: Καταγράψτε την ένεσή σας

8.1 Για να σας βοηθήσουμε να θυμηθείτε πότε και πού να κάνετε την επόμενη ένεσή σας, γράψτε την ημερομηνία, την ώρα και το συγκεκριμένο μέρος του σώματός σας όπου κάνατε την ένεση στον εαυτό σας. (**Εικόνα Ψ**).

Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο να γράψετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με την ένεση, ώστε να μπορείτε να ρωτήσετε τον γιατρό σας.



Εάν έχετε ερωτήσεις ή ανησυχίες σχετικά με την προγεμισμένη σύριγγα Tyenpe, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας που είναι εξοικειωμένος με το Tyenpe.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tyenne 162 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας τοκιλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών θα σας δοθεί και μια **Κάρτα Ασθενούς**, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της αγωγής σας με το Tyenpe.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

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

1. Τι είναι το Tyenpe και ποια είναι η χρήση του

Το Tyenpe περιέχει τη δραστική ουσία τοκιλιζουμάμπη, η οποία είναι μία πρωτεΐνη, που έχει δημιουργηθεί από ειδικά ανοσολογικά κύτταρα (μονοκλωνικό αντίσωμα) και αναστέλλει τη δράση ενός ειδικού τύπου πρωτεΐνης (κυτταροκίνης), η οποία ονομάζεται ιντερλευκίνη-6. Αυτή η πρωτεΐνη εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες του σώματος, και ο αποκλεισμός της μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της φλεγμονής στο σώμα σας. Το Tyenpe χρησιμοποιείται στη 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 Tyenpe συμβάλλει στη μείωση συμπτωμάτων RA, όπως είναι ο πόνος και η διόγκωση των αρθρώσεων, και μπορεί επίσης να βελτιώσει την απόδοσή σας στις καθημερινές ασχολίες. Το Tyenpe έχει δείξει ότι επιβραδύνει τη βλάβη στο χόνδρο και στα οστά των αρθρώσεων που προκαλείται από τη νόσο και ότι βελτιώνει την ικανότητά σας να εκτελείτε φυσιολογικά τις καθημερινές σας δραστηριότητες.

Το Tyenpe χορηγείται συνήθως σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο για τη ΡΑ το οποίο ονομάζεται μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, το Tyenpe μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η μεθοτρεξάτη δεν είναι κατάλληλη.

- **ενηλίκων με ασθένεια των αρτηριών, η οποία ονομάζεται γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (ΓΚΑ),** η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή των μεγαλύτερων αρτηριών του σώματος, ειδικά εκείνων που παρέχουν αίμα στο κεφάλι και το λαιμό. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, κόπωση (κούραση) και πόνο στη γνάθο. Οι επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν εγκεφαλικά επεισόδια και τύφλωση.

Το Tyenpe μπορεί να μειώσει τον πόνο και το οίδημα στις αρτηρίες και τις φλέβες στο κεφάλι, το λαιμό και τα χέρια σας.

Η ΓΚΑ συχνά αντιμετωπίζεται με φάρμακα που ονομάζονται στεροειδή. Είναι συνήθως αποτελεσματικά, αλλά μπορεί να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εάν χρησιμοποιούνται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μείωση της δόσης των στεροειδών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υποτροπή της ΓΚΑ. Η προσθήκη του Tyenpe στη θεραπεία σημαίνει ότι τα στεροειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για μικρότερο χρονικό διάστημα, ενώ διατηρείται η ύφεση της ασθένειας.

- **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 Tyenpe 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 Tyenpe 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 Tyenpe

Μην χρησιμοποιήσετε το Tyenpe

- εάν εσείς ή το παιδί ασθενής υπό τη φροντίδα σας εμφανίζει αλλεργία στη τοκιλιζουμάμπη 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 Tyenpe.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tyenpe.

- Σε περίπτωση που εμφανίσετε **αλλεργικές αντιδράσεις** όπως αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα, συριγμό, σοβαρή ζάλη ή αίσθημα λιποθυμίας, διόγκωση των χειλιών, της γλώσσας, του προσώπου ή κνησμό του δέρματος, κνίδωση ή εξάνθημα κατά τη διάρκεια ή μετά από την ένεση, **ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.**
- Μην πάρετε την επόμενη δόση μέχρι να ενημερώσετε τον γιατρό σας ΚΑΙ ο γιατρός σας επιβεβαιώσει ότι μπορείτε να πάρετε την επόμενη δόση εάν έχετε εμφανίσει οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης μετά από τη χορήγηση του Tyenpe.
- Σε περίπτωση που έχετε οποιαδήποτε μορφή **λοίμωξης**, βραχυχρόνιας ή μακροχρόνιας, ή

υποφέρετε συχνά από λοιμώξεις. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν δεν αισθάνεστε καλά. Το Tyenpe μπορεί να μειώσει την ικανότητα του σώματός σας να ανταποκρίνεται στις λοιμώξεις και ενδέχεται να επιδεινώσει μία υπάρχουσα λοίμωξη ή να αυξήσει την πιθανότητα να προσβληθείτε από μια νέα λοίμωξη.

- Σε περίπτωση που είχατε **φυματίωση**, ενημερώστε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης πριν αρχίσετε την αγωγή με το Tyenpe. Σε περίπτωση που τα συμπτώματα της φυματίωσης (επίμονος βήχας, απώλεια βάρους, ατονία, ήπιος πυρετός) ή οποιαδήποτε άλλη λοίμωξη εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Σε περίπτωση που είχατε **εντερικό έλκος ή εκκολπωματίτιδα**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην περιοχή της κοιλιάς και ανεξήγητες μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό.
- Σε περίπτωση που πάσχετε από **ηπατική νόσο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Προτού να χρησιμοποιήσετε το Tyenpe, ο γιατρός σας μπορεί να πραγματοποιήσει μία αιματολογική εξέταση για να μετρήσει την ηπατική λειτουργία σας.
- Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής έχει πρόσφατα εμβολιασθεί ή σχεδιάζει να εμβολιασθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πραγματοποιήσει όλους τους εμβολιασμούς τους πριν αρχίσουν τη θεραπεία με Tyenpe. Ορισμένα εμβόλια δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tyenpe.
- Εάν έχετε **καρκίνο**, ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορεί παρά ταύτα να σας χορηγηθεί το Tyenpe.
- Εάν έχετε **καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου**, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, ενημερώστε τον γιατρό σας. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται όσο λαμβάνετε Tyenpe.
- 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 Tyenpe, προκειμένου να εξακριβώσει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκοκυττάρων, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ή υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων.

Παιδιά και έφηβοι

Δε συνιστάται η χρήση της προγεμισμένης πέννας Tyenpe σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Το Tyenpe δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά με συστηματική ΝΙΑ (συστηματική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα) με βάρος κάτω των 10 kg.

Εάν ένα παιδί έχει ιστορικό **συνδρόμου ενεργοποίησης μακροφάγων** (ενεργοποίηση και ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός συγκεκριμένων κυττάρων του αίματος), ενημερώστε τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει εάν μπορεί ακόμη να του χορηγηθεί Tyenpe.

Άλλα φάρμακα και Tyenpe

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιαδήποτε άλλα φάρμακα. Το Tyenpe μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν ορισμένα φάρμακα και η δόση τους πιθανόν να απαιτεί προσαρμογή. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν παίρνετε φάρμακα, τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις εξής δραστικές ουσίες:

- μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη, που χρησιμοποιείται για τη μείωση της φλεγμονής
- σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, η οποία χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων της

- χοληστερόλης
- αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (όπως αμλοδιπίνη), οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης
- θεοφυλλίνη, η οποία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του άσθματος
- βαρφαρίνη ή phenprocoumon, 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 (όπως τεμαζεπάμη), οι οποίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του άγχους

Όσον αφορά τους εμβολιασμούς, ανατρέξτε στην ενότητα σχετικά με τις προειδοποιήσεις παραπάνω.

Εξαιτίας έλλειψης κλινικής εμπειρίας, το Tyenne δεν συνιστάται για χρήση με άλλα βιολογικά φάρμακα για τη θεραπεία της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

Κύηση και θηλασμός

Το Tyenne δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στην εγκυμοσύνη εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.

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

Σταματήστε τον θηλασμό εάν πρόκειται να σας δοθεί Tyenne και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αφήστε ένα κενό τουλάχιστον 3 μηνών μετά από την τελευταία σας θεραπεία πριν αρχίσετε το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν το Tyenne απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tyenne περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση 162 mg/0.9 mL προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Το Tyenne περιέχει πολυσορβικό 80 (E 433)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε πένα των 162 mg/0,9 mL, που ισοδυναμεί με 0,2 mg/mL. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε εσείς ή το παιδί σας κάποια γνωστή αλλεργία.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tyenne

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Η θεραπεία θα συνταγογραφηθεί και θα ξεκινήσει από επαγγελματίες υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ΡΑ, της συστηματικής ΝΙΑ, της πολυαρθρικής ΝΙΑ ή της ΓΚΑ.

Ενήλικες με ΡΑ και ΓΚΑ

Η συνιστώμενη δόση για τους ενήλικες με ΡΑ (ρευματοειδή αρθρίτιδα) και ΓΚΑ (γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα) είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πέννας) χορηγούμενα μία φορά την εβδομάδα.

Έφηβοι με συστηματική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση Tyenpe εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πέννας), μία φορά κάθε 2 εβδομάδες
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πέννας), μία φορά κάθε εβδομάδα

Έφηβοι με πολυαρθρική ΝΙΑ (ηλικίας 12 ετών και άνω)

Η συνήθης δόση Tyenpe εξαρτάται από το βάρος του ασθενούς.

- Αν ο ασθενής ζυγίζει **λιγότερο από 30 kg**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πέννας), **μία φορά κάθε 3 εβδομάδες**
- Αν ο ασθενής ζυγίζει **30 kg ή περισσότερο**: η δόση είναι 162 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης πέννας), **μία φορά κάθε 2 εβδομάδες**.

Το Tyenpe χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (*υποδόρια*). Κατά την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας ενδέχεται να πραγματοποιήσουν την ένεση του Tyenpe. Ωστόσο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι μπορείτε να πραγματοποιείτε μόνοι σας την ένεση του Tyenpe. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε στον τρόπο με τον οποίο θα πραγματοποιείτε την ένεση του Tyenpe μόνοι σας. Οι γονείς και οι φροντιστές θα εκπαιδευτούν στον τρόπο χορήγησης της ένεσης Tyenpe στην περίπτωση ασθενών που δεν μπορούν οι ίδιοι να πραγματοποιήσουν την ένεση.

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 μεγαλύτερη δόση Tyenpe από την κανονική

Δεδομένου ότι το Tyenpe χορηγείται σε μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, είναι απίθανο να λάβετε υπερβολική ποσότητα. 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 παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Tyenpe ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας. Σημειώνετε την επόμενη δόση σας.

- Εάν παραλείψετε την εβδομαδιαία δόση σας σε διάστημα 7 ημερών, πάρτε τη δόση σας την επόμενη προγραμματισμένη ημέρα.
- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε μία φορά ανά δύο εβδομάδες σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στην ένεση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε τη δόση που λαμβάνετε ανά μία εβδομάδα ή μία φορά ανά δύο εβδομάδες και παρέλθουν περισσότερες από 7 ημέρες ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Tyenpe, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν ένας έφηβος με πολυαρθρική ΝΙΑ παραλείψει ή ξεχάσει μια δόση

Είναι πολύ σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Tyenpe ακριβώς όπως έχει συνταγογραφηθεί από το γιατρό. Σημειώνετε την επόμενη δόση.

- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα 7 ημερών, προχωρήστε στη χορήγηση της δόσης αμέσως μόλις το θυμηθείτε και λάβετε την επόμενη δόση σας σύμφωνα με το τακτικά προγραμματισμένο χρονοδιάγραμμά σας.
- Εάν παραλείψετε μια δόση σε διάστημα άνω των 7 ημερών, ή δεν είστε σίγουροι για το πότε θα πρέπει να πραγματοποιήσετε την ένεση του Tyenpe, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tyenpe

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Tyenpe, χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με το

γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Tyenpe μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να εκδηλωθούν 3 ή περισσότερους μήνες μετά από την τελευταία δόση του Tyenpe.

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές είναι συχνές: αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

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 στους 1000 ανθρώπους

- 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 1 στους 10 ανθρώπους ή περισσότερους

- λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού με τυπικά συμπτώματα, όπως είναι ο βήχας, η βουλωμένη μύτη, το συνάχι, ο πονόλαιμος και ο πονοκέφαλος
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (χοληστερόλης)
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους

- λοίμωξη των πνευμόνων (πνευμονία)
- έρπης ζωστήρας
- επιχείλιος έρπης, φλύκταινες
- λοιμώξεις του δέρματος (κυτταρίτιδα), οι οποίες ενίοτε συνοδεύονται από πυρετό και ρίγη
- εξάνθημα και κνησμός, κνίδωση
- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησίας)
- οφθαλμική λοίμωξη (επιπεφυκίτιδα)
- πονοκέφαλος, ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- στοματικά έλκη, πόνος στο στομάχι
- κατακράτηση υγρών (οίδημα) χαμηλά στα πόδια, αύξηση βάρους
- βήχας, δύσπνοια

- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων στις εξετάσεις αίματος (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (αυξημένες τρανσαμινάσες)
- αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, τα οποία αποτυπώνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου (πρωτεΐνη που σχετίζεται με την πήξη του αίματος) στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους

- εκκολπωματίτιδα (πυρετός, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι)
- κόκκινες διογκωμένες περιοχές στο στόμα
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (τριγλυκερίδια)
- έλκος στομάχου
- πέτρες στους νεφρούς
- υποθυρεοειδισμός

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάζουν μέχρι και 1 στους 1000 ανθρώπους

- Σύνδρομο Stevens-Johnson (δερματικό εξάνθημα που μπορεί να οδηγήσει σε έντονες φουσκάλες και απολέπιση του δέρματος)
- θανατηφόρα αλλεργική αντίδραση (Αναφυλαξία)
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα), ίκτερος

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στους 10000 ανθρώπους

- 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 Tyenpe

Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της προγεμισμένης πέννας και στο κουτί μετά το (EXP/ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάξτε τις προγεμισμένες πέννες στο εξωτερικό κουτί προκειμένου να τις προστατεύσετε από το φως.

Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας μπορεί να φυλάσσονται σε θερμοκρασίες δωματίου (έως 30 °C) για μία μόνο περίοδο έως 14 ημερών. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας πρέπει να προστατεύονται από το φως και να απορρίπτονται εάν δεν χρησιμοποιηθούν εντός της περιόδου των 14 ημερών σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) ή πριν από την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο από τα δύο συμβεί νωρίτερα.

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

Η πένα δεν πρέπει να ανακινείται. Μετά από την αφαίρεση του καπακιού, η ένεση πρέπει να ξεκινάει αμέσως, προκειμένου να αποτραπεί να στεγνώσει το φάρμακο και να μην μπλοκάρει η βελόνα. Εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δε χρησιμοποιείται αμέσως μετά την απομάκρυνση του καπακιού, πρέπει να την απορρίψετε σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη και να χρησιμοποιείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Εάν ο πορτοκαλί ράβδος εμβόλου δεν κινείται αφού έχετε πιέσει το κουμπί ενεργοποίησης, πρέπει να απορρίψετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη.

Μην επιχειρείτε να επαναχρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μην επαναλαμβάνετε την ένεση με άλλη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Απευθυνθείτε στον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης για βοήθεια.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tyenpe

- Η δραστική ουσία είναι η τοκιλιζουμάμπη.
- Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 162 mg τοκιλιζουμάμπης σε 0,9 mL .
- Τα άλλα συστατικά είναι L-αργινίνη, L-ιστιδίνη, L-γαλακτικό οξύ, χλωριούχο νάτριο, πολυσορβικό 80 (E 433), υδροχλωρικό οξύ (E 507) ή/και υδροξείδιο του νατρίου (E 524), και ύδωρ για ενέσιμα. Όσον αφορά το νάτριο και το πολυσορβικό 80, ανατρέξτε στην ενότητα 2 «Το Tyenpe περιέχει νάτριο» και «Το Tyenpe περιέχει πολυσορβικό 80 (E 433) » παραπάνω.

Εμφάνιση του Tyenpe και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tyenpe είναι ένα ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο.

Το Tyenpe διατίθεται ως προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 0,9 mL, η οποία περιέχει 162 mg διαλύματος τοκιλιζουμάμπης για ένεση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1, 4 ή 12 προγεμισμένες πέννες ρ. **Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.**

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Αυστρία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

7. Οδηγίες χρήσης

Διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες προτού χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tyenpe.

Πρέπει να διαβάζετε και να τηρείτε τις οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tyenpe προτού ξεκινήσετε να την χρησιμοποιείτε και κάθε φορά που σας συνταγογραφείται εκ νέου. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτές οι πληροφορίες δεν αντικαθιστούν τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας κατάσταση ή θεραπεία.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Tyenpe, παρακαλείστε να καλέσετε τον γιατρό σας.

Σημαντικές πληροφορίες

- Διαβάστε τις πληροφορίες ασθενούς που συνοδεύουν την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν τη χρησιμοποιήσετε.
- Πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για πρώτη φορά, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός σας σας δείχνει τον σωστό τρόπο χρήσης της.
- **Μην προσπαθήσετε να αποσυναρμολογήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tyenpe ανά πάσα στιγμή.**
- Πάντοτε να κάνετε την ένεση του Tyenpe με τον τρόπο που σας δίδαξε ο γιατρός σας.

Χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας Tyenpe

- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για αυτοένεση ή χορήγηση με τη βοήθεια φροντιστή.
- Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται για χρήση στο σπίτι.
- **Κατά την ένεση του Tyenpe, τα παιδιά μπορούν να κάνουν μόνοι τους την ένεση εάν τόσο ο γιατρός όσο και ο φροντιστής το κρίνουν σκόπιμο.**
- **Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.** Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προορίζεται μόνο για χρήση μίας δόσης (1 φορά).
- **Μην μοιράζετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με άλλο άτομο.** Μπορεί να δώσετε σε άλλο άτομο μια λοίμωξη ή να πάρετε μια μόλυνση από αυτούς.
- **Μην αφαιρείτε το καπάκι της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας μέχρι να είστε έτοιμοι να πραγματοποιήσετε την ένεση.**
- **Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν παρουσιάζει οποιαδήποτε σημεία βλάβης ή εάν έχει πέσει.**

Αποθήκευση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας Tyenpe

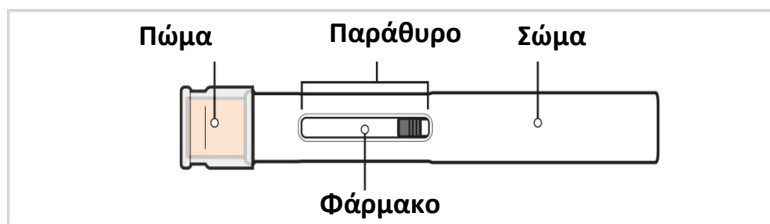
- Φυλάσσετε το Tyenpe στο ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C.
- Φυλάσσετε τις αχρησιμοποίητες προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας στο αρχικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.
- **Μην καταψύχετε.** Εάν το Tyenpe παγώσει, πετάξτε το σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.
- Κρατήστε το Tyenpe μακριά από την έκθεση σε θερμότητα ή άμεσο ηλιακό φως.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε θέση την οποία δεν προσεγγίζουν και δεν βλέπουν τα παιδιά.
- Το Tyenpe μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) στο κουτί στο οποίο διατίθεται για συνολικό χρόνο έως και 14 ημέρες αλλά όχι πέραν της αρχικής ημερομηνίας λήξης (ΛΗΞΗ). Σημειώστε την σχετική ημερομηνία στο κουτί.
- Πετάξτε (απορρίψτε) το Tyenpe σε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων ή ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη, εάν έχει αφαιρεθεί από το ψυγείο περισσότερο από 14 ημέρες. Αφού αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου, μην το τοποθετήσετε ξανά στο ψυγείο.

Ταξιδεύοντας με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tyenpe

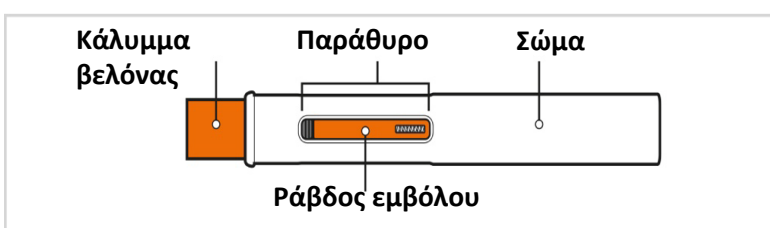
- Όταν ταξιδεύετε με αεροπλάνο, ελέγχετε πάντα με την αεροπορική σας εταιρεία και τον γιατρό σας σχετικά με τη μεταφορά ενέσιμων φαρμάκων μαζί σας. Να έχετε πάντα μαζί σας το Tyenpe στις χειραποσκευές σας, επειδή ο χώρος αποσκευών του αεροσκάφους μπορεί να είναι πολύ κρύος και το Tyenpe μπορεί να παγώσει.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tyenpe

Πριν τη χρήση



Μετά τη χρήση



ΒΗΜΑ 1: Προετοιμαστείτε για την ένεσή σας

- 1.1 Προετοιμάστε μια καθαρή, επίπεδη επιφάνεια, όπως ένα τραπέζι ή έναν πάγκο εργασίας, σε έναν καλά φωτισμένο χώρο.
- 1.2 Συγκεντρώστε τις ακόλουθες προμήθειες (δεν περιλαμβάνονται) (βλ. **Εικόνα Α**):
 - Ένα αποστειρωμένο βαμβάκι ή γάζα
 - Ένα επίθεμα αλκοόλης
 - Ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων (βλ. **Βήμα 8, «Πετάζετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας»**).



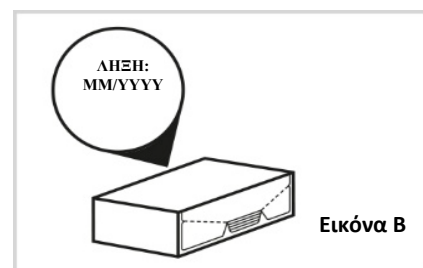
Εικόνα Α

- 1.3 **Μην** φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εκτός ψυγείου για περισσότερο από 14 ημέρες χωρίς χρήση.
- 1.4 Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στο κουτί για να βεβαιωθείτε ότι η ημερομηνία δεν έχει παρέλθει (βλ. **Εικόνα Β**).

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

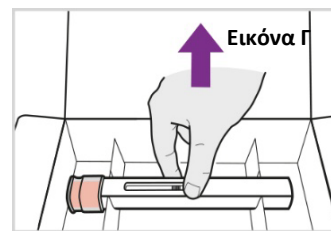
- 1.5 Εάν ανοίγετε το κουτί για πρώτη φορά ελέγξτε το δίσκο για τυχόν σημάδια ζημιάς

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν το κουτί φαίνεται **κατεστραμμένο** ή σαν να έχει **ανοιχτεί**.



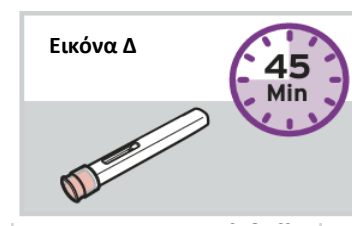
Εικόνα Β

- 1.6 Ανοίξτε το κουτί και αφαιρέστε 1 προγεμισμένη πένα μίας χρήσης από το κουτί. (βλ. **Εικόνα Γ**).
- 1.7 Μην κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το καπάκι.



- 1.8 Τοποθετήστε το την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στην προετοιμασμένη επιφάνεια για 45 λεπτά πριν από τη χρήση, ώστε το φάρμακο στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (βλ. **Εικόνα Δ**).

Σημείωση: Σε αντίθετη περίπτωση, μπορεί να αισθανθείτε δυσφορία κατά την ένεσή σας και μπορεί να χρειαστεί περισσότερος χρόνος για την ένεση.



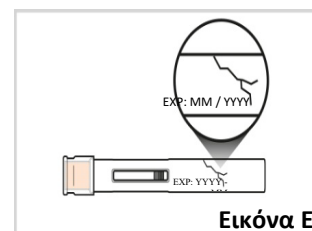
Μην θερμαίνετε με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, όπως σε φούρνο μικροκυμάτων, ζεστό νερό ή άμεσο ηλιακό φως.

Κρατήστε το Tyenpe μακριά από παιδιά.

ΒΗΜΑ 2: Ελέγξτε την Προγεμισμένη συσκευή τύπου Πέννας

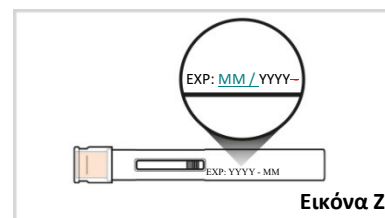
- 2.1 Ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει ραγίσει ή καταστραφεί (βλ. **Εικόνα Ε**).

Να **μη** χρησιμοποιείται εάν η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εμφανίζει σημεία φθοράς ή εάν έχει πέσει.



- 2.2 Ελέγξτε την προγεμισμένη ετικέτα της συσκευής τύπου πέννας για να βεβαιωθείτε ότι:

- Η ονομασία στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας γράφει **Tyenpe**
- Η ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας δεν έχει παρέλθει (βλ. **Εικόνα Ζ**).

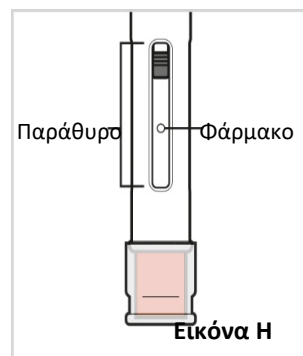


Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ονομασία στην ετικέτα δεν είναι Tyenpe ή εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης στην ετικέτα.

2.3 Κοιτάξτε το φάρμακο στο παράθυρο προβολής. Βεβαιωθείτε ότι είναι **διαυγές και άχρωμο** έως υποκίτρινο και ότι δεν περιέχει νιφάδες ή σωματίδια (βλ. **Εικόνα Η**).

Σημείωση: Οι φυσαλίδες αέρα στο φάρμακο είναι φυσιολογικές.

Μην κάνετε την ένεση εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει σβώλους ή σωματίδια επειδή μπορεί να μην είναι ασφαλές στη χρήση.



ΒΗΜΑ 3: Πλύντε τα χέρια σας

3.1 Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό και στη συνέχεια στεγνώστε τα με μια καθαρή πετσέτα (βλ. **Εικόνα Θ**).

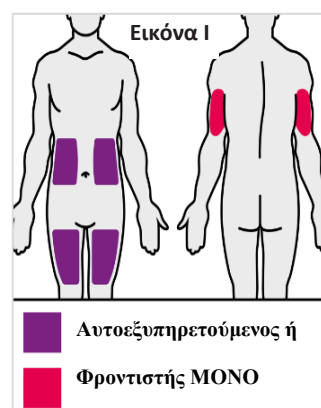
ΒΗΜΑ 4: Επιλέξτε τη Θέση Ένεσης



4.1 Εάν κάνετε την ένεση στον εαυτό σας, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε:

- Το μπροστινό μέρος του άνω μηρού σας
- Την κοιλιά, εκτός από την περιοχή 5 εκατοστά από τον αφαλό (ομφαλός)
- Εάν ένας φροντιστής κάνει την ένεση, μπορεί να χρησιμοποιήσει την εξωτερική περιοχή του άνω βραχίονα (βλ. **Εικόνα Ι**).

Σημείωση: Επιλέξτε διαφορετικό σημείο για κάθε ένεση για να μειώσετε την ερυθρότητα, τον ερεθισμό ή άλλα δερματικά προβλήματα.



Μην πραγματοποιήσετε την ένεση σε σε περιοχή με πληγές (ευαίσθητη), με μώλωπες, ερυθρότητα, σκληρή, φολιδωτό ή έχει βλάβες, κρεατοελιές, ουλές, ραγάδες ή τατουάζ.

Μην χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω από τα ρούχα.

ΒΗΜΑ 5: Καθαρίστε τη Θέση Ένεσης

5.1 Σκουπίστε το δέρμα σας στη θέση ένεσης με ένα επίθεμα αλκοόλης για να το καθαρίσετε (βλ. **Εικόνα Κ**). Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.

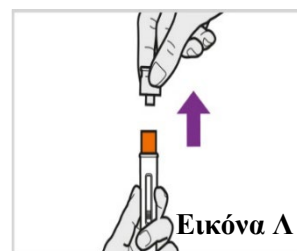


Μην φυσάτε πάνω στη θέση ένεσης ή την αγγίζετε μετά τον καθαρισμό.

ΒΗΜΑ 6: Πραγματοποιήστε την Ένεσή σας

6.1 Όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση, κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο ένα χέρι με το διαφανές καπάκι στην κορυφή, με φορά προς τα πάνω.

Με το άλλο σας χέρι, τραβήξτε σταθερά το διάφανο καπάκι προς τα έξω χωρίς να το στρίψετε (βλ. **Εικόνα Λ**).



Σημείωση: Χρησιμοποιήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας **αμέσως** μετά την αφαίρεση του καπακιού για να αποφύγετε τη μόλυνση.

Μην προσπαθήσετε να επανατοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας οποιαδήποτε στιγμή, ακόμη και στο τέλος της ένεσης.

Μην αγγίζετε το κάλυμμα της βελόνας (το πορτοκαλί τμήμα που βρίσκεται στην άκρη της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας), διότι αυτό μπορεί να προκαλέσει ένα τυχαίο ραβδί βελόνας.

6.2 Πετάξτε το διαφανές καπάκι.

6.3 Περιστρέψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε το πορτοκαλί κάλυμμα της βελόνας να δείχνει προς τα κάτω.

6.4 Τοποθετήστε το χέρι σας στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας έτσι ώστε να μπορείτε να δείτε το παράθυρο.

6.5 Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα σας σε γωνία 90 μοιρών (ευθεία) (βλ. **Εικόνα Μ**).



Σημείωση: Για να βεβαιωθείτε ότι κάνετε την ένεση κάτω από το δέρμα (σε λιπώδη ιστό),

μην κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας υπό γωνία.

Σημείωση: Δεν χρειάζεται να τσιμπήσετε το δέρμα σας.

Για να βεβαιωθείτε ότι ενίετε την πλήρη δόση, διαβάστε όλα τα βήματα από 6.6 έως 6.9 πριν ξεκινήσετε:

6.6 ε μία μόνο κίνηση, πιάστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σταθερά πάνω στο δέρμα σας μέχρι να ακούσετε ένα **πρώτο κλικ**. Η πορτοκαλί ράβδος εμβόλου θα κινηθεί μέσα από το παράθυρο κατά τη διάρκεια της ένεσης (αυτό σημαίνει ότι η ένεση έχει αρχίσει) (βλ. **Εικόνα Ν**).



6.7 ΠΕΡΙΜΕΝΕΤΕ και κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της μέχρι να ακούσετε ένα **δεύτερο κλικ**. Αυτό μπορεί να διαρκέσει έως και 10 δευτερόλεπτα. Συνεχίστε να ΚΡΑΤΑΤΕ (βλ. **Εικόνα Ξ**).



6.8 Περιμένετε και μετρήστε αργά μέχρι το 5 αφού ακούσετε το δεύτερο κλικ. Συνεχίστε να ΚΡΑΤΑΤΕ την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της για να βεβαιωθείτε ότι ενίετε μια πλήρη δόση (βλ. **Εικόνα Ο**).

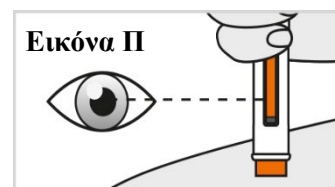
Μην ανασηκώνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μέχρι να βεβαιωθείτε ότι έχουν περάσει 5 δευτερόλεπτα και ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί.

6.9 Ενώ κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στη θέση της, ελέγξτε το παράθυρο για να βεβαιωθείτε ότι η πορτοκαλί ράβδος εμβόλου έχει εμφανιστεί πλήρως στο παράθυρο προβολής και έχει σταματήσει να κινείται (βλ. **Εικόνα Π**).



Σημείωση: Εάν η πορτοκαλί ράβδος εμβόλου δεν κατέβηκε πλήρως ή πιστεύετε ότι δεν κάνατε πλήρη ένεση, καλέστε το γιατρό σας.

Μην προσπαθήσετε να επαναλάβετε την ένεση με μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.



ΒΗΜΑ 7: Αφαιρέστε και ελέγξτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

7.1 Όταν ολοκληρωθεί η ένεση, ανασηκώστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας αμέσως από το δέρμα σας (βλ. **Εικόνα Ρ**).

Σημείωση: Το κάλυμμα της βελόνας θα γλιστρήσει προς τα κάτω και θα καλύψει τη βελόνα.

Μην επανατοποθετείτε το καπάκι στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

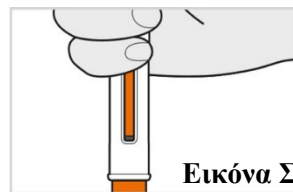


7.2 Ελέγξτε το παράθυρο για να βεβαιωθείτε ότι η πορτοκαλί ράβδος εμβόλου έφτασε μέχρι τέρμα προς τα κάτω (βλ. **Εικόνα Σ**).

Σημείωση: Εάν η πορτοκαλί ράβδος εμβόλου δεν κατέβηκε πλήρως ή πιστεύετε ότι δεν κάνατε πλήρη ένεση, καλέστε το γιατρό σας. **Μην** προσπαθήσετε να επαναλάβετε την ένεση με μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

7.3 Εάν δείτε αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε μία γάζα ή ένα κομμάτι βαμβάκι πάνω στο δέρμα μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία (βλ. **Εικόνα Τ**).

Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης.



ΒΗΜΑ 8: Πετάζετε την προγεμισμένη συσκευή σας τύπου πένας

8.1 Τοποθετήστε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά τη χρήση (βλ. **Εικόνα Υ**).

Μην επανατοποθετείτε το διαφανές κάλυμμα στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά σας απορρίμματα.

Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Εάν **δεν** διαθέτετε δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων, μπορείτε να χρησιμοποιήσετε ένα δοχείο οικιακής χρήσης που:

είναι κατασκευασμένο από πλαστικό βαρέως τύπου,
μπορεί να κλείσει με ένα στεγανό, ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη, το οποίο θα εμποδίζει τα αιχμηρά αντικείμενα να εξέρχονται,
είναι σε όρθια θέση και σταθερό κατά τη χρήση,
είναι ανθεκτικό στις διαρροές, και
έχει κατάλληλη σήμανση ώστε να προειδοποιεί για επικίνδυνα απόβλητα εντός του δοχείου.

Όταν το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων είναι σχεδόν γεμάτο, θα χρειαστεί να ακολουθήσετε τις τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τον σωστό τρόπο απόρριψης του δοχείου απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) το χρησιμοποιημένο δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων στα οικιακά απορρίμματα σας, εκτός εάν το επιτρέπουν οι τοπικές ισχύουσες σχετικές διατάξεις σας.

Μην ανακυκλώνετε το χρησιμοποιημένο δοχείο σας απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φυλάσσετε το δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων σε μέρη που δεν το φθάνουν τα παιδιά.



ΒΗΜΑ 9: Καταγράψτε την Ένεσή σας

9.1 Καταγράψτε την ημερομηνία και το σημείο της ένεσης (βλ. **Εικόνα Φ**).

Σημείωση: Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμηθείτε πότε και πού να κάνετε την επόμενη ένεσή σας.

