

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg totsilizumabi*.

Üks viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi* 4 ml-s (20 mg/ml).

Üks viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi* 10 ml-s (20 mg/ml).

Üks viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi* 20 ml-s (20 mg/ml).

*humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 80 mg viaal sisaldab 0,10 mmol (2,21 mg) naatriumi ja 2 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Üks 200 mg viaal sisaldab 0,20 mmol (4,43 mg) naatriumi ja 5 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Üks 400 mg viaal sisaldab 0,39 mmol (8,85 mg) naatriumi ja 10 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6,3...6,7 ja osmolaalsus 172...229 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

RoActemra kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

- raske, aktiivse ja progresseeruva RA raviks täiskasvanutel, keda ei ole varem MTXiga ravitud.
- mõõduka kuni raske aktiivse RA raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust või kes ei talunud eelnevat ravi ühe või enama haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR) või tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistiga.

Nendel patsientidel võib RoActemra't kasutada monoteraapiana MTXi talumatuse puhul või kui MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

On tõestatud, et RoActemra kombinatsioonis MTXiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

2019. aasta koroonaviirushaigus (COVID-19)

RoActemra on näidustatud COVID-19 raviks täiskasvanutel, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (sJIA)

RoActemra on näidustatud aktiivse sJIA raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete

kortikosteroidide eelneval kasutamisel. RoActemra't võib kasutada monoteraapiana (kui esineb MTXi talumatus või ravi MTXiga on sobimatu) või kombinatsioonis MTXiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

RoActemra kombinatsioonis MTXiga on näidustatud pJIA (reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust MTXi eelneval kasutamisel. RoActemra't võib kasutada monoteraapiana, kui esineb MTXi talumatus või MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS)

RoActemra on näidustatud kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude põhjustatud raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama RA, COVID-19, sJIA, pJIA või tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Kõikidele RoActemra'ga ravi saavatele patsientidele peab andma patsiendi kaardi.

Annustamine

RAga patsiendid

Soovitav annus on 8 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna üks kord iga nelja nädala järel.

100 kg ületava kehakaaluga isikutele ei soovitata annuseid üle 800 mg infusiooni kohta (vt lõik 5.2).

Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud suuremaid annuseid kui 1,2 g (vt lõik 5.1).

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4)

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 × kõrgem normivahemiku ülempiirist (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides vähendada totsilizumabi annust 4 mg/kg-ni või katkestada ravi kunialaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) väärtuste normaliseerumiseni. Alustada ravi uuesti annuses 4 mg/kg või 8 mg/kg, nagu kliiniliselt näidustatud.
> 3...5 × ULN (kinnitatud korduva määramisega, vt lõik 4.4).	Katkestada totsilizumabi manustamine, kuni väärtused on < 3 × ULN, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 × ULN puhul. Püsiva suurenemise korral > 3 × ULN lõpetada RoActemra kasutamine.
> 5 × ULN	Lõpetada ravi.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totsilizumabiga mitteravitatud patsientidel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) alla $2 \times 10^9/l$.

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/l$)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb $> 1 \times 10^9/l$, alustada ravi uuesti annuses 4 mg/kg ja suurendada annust 8 mg/kg-ni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
ANC < 0,5	Lõpetada ravi.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu l$)	Tegevus
50...100	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^3/\mu l$, alustada ravi uuesti annuses 4 mg/kg ja suurendada annust 8 mg/kg-ni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
< 50	Lõpetada ravi.

COVID-19-ga patsiendid

Soovitatav annus COVID-19 raviks on 8 mg/kg kohta ühe 60-minutilise intravenoosse infusioonina patsientidele, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni, vt lõik 5.1. Kui pärast esimest annust kliinilised nähud või sümptomid halvenevad või ei parane, võib manustada ühe totsilizumabi 8 mg/kg lisainfusiooni. Kahe infusiooni vaheline intervall peab olema vähemalt 8 tundi.

Inimestele kehakaaluga üle 100 kg ei ole soovitatav manustada annuseid, mis ületavad 800 mg infusiooni kohta (vt lõik 5.2).

Totsilizumabi ei ole soovitatav manustada COVID-19-ga patsientidele, kellel on mõni järgmistest laboratoorsetest kõrvalekalletest:

Laboratoorse analüüsi tüüp	Laboratoorne väärtus	Tegevus
Maksaensüümide aktiivsus	$> 10 \times \text{ULN}$	Totsilizumabi manustamine ei ole soovitatav
Neutrofiilide absoluutarv	$< 1 \times 10^9/l$	
Trombotsüütide arv	$< 50 \times 10^3/\mu l$	

Tsütokiini vabanemise sündroom (CRS) (täiskasvanud ja lapsed)

Soovitatav annustamine CRSi raviks on 8 mg/kg patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg või 12 mg/kg patsientidel kehakaaluga alla 30 kg, manustatuna 60-minutilise intravenoosse infusioonina.

Totsilizumabi võib kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis kortikosteroididega.

Kui pärast esimese annuse manustamist ei täheldata CRSi nähtude ja sümptomite kliinilist paranemist, võib manustada veel kuni kolm täiendavat totsilizumabi annust. Järgmiste annuste vaheline intervall

peab olema vähemalt kaheksa tundi. Annused, mis ületavad infusiooni kohta 800 mg, ei ole CRSiga patsientidele soovitatavad.

Raske või eluohtliku CRSiga patsientidel esinevad sageli tsütopeeniad või ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine kasvajaalse põhihaiguse, varasema lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi või CRSi tõttu.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole totalsilizumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel peab hoolikalt jälgima neerufunktsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole totalsilizumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei ole võimalik anda annustamissoovitust.

Lapsed

sJIAga patsiendid

Üle 2-aastastele 30 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele soovitatav annus on 8 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel ja alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 12 mg/kg üks kord iga 2 nädala järel. Annuse peab igal manustamiskorral arvutama patsiendi kehakaalu alusel. Annuse muutus peab põhinema ainult patsiendi kehakaalu järjekindlal muutusel aja jooksul.

Intravenoosse totalsilizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

sJIAga patsientidel soovitatakse totalsilizumabi manustamine katkestada järgmiste laboratoorsete kõrvalekallete puhul, mis on toodud allpool tabelites. Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava MTXi ja/või teiste ravimpreparaatide annust muuta või ravi lõpetada ja totalsilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise situatsiooni hindamiseni. Kuna sJIA korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab otsus katkestada ravi totalsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
$> 1...3 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires katkestada totalsilizumabi kasutamine kuni ALATi/ASATi väärtuste normaliseerumiseni.
$> 3...5 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totalsilizumabi manustamine, kuni väärtused on $< 3 \times \text{ULN}$, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste $> 1...3 \times \text{ULN}$ puhul.
$> 5 \times \text{ULN}$	Lõpetada totalsilizumabi kasutamine. sJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/l$)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb > $1 \times 10^9/l$, alustada ravi uuesti.
ANC < 0,5	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu l$)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on > $100 \times 10^3/\mu l$, alustada ravi uuesti.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata totsilizumabi annuse vähendamise mõju sJIAga patsientidel, kellel on esinenud kõrvalekaldeid laboratoorsete analüüsides tulemustes.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline paranemine ilmneb 6 nädala jooksul pärast ravi alustamist totsilizumabiga. Patsientide puhul, kellel ei täheldata selle aja jooksul paranemise ilminguid, peab hoolega kaaluma ravi jätkamise otstarbekust.

pJIAga patsiendid

Üle 2-aastastele 30 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele soovitatakse annus on 8 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel ja alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 10 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel. Annuse peab igal manustamiskorral arvutama patsiendi kehakaalu alusel. Annuse muutus peab põhinema ainult patsiendi kehakaalu järjekindlal muutusel aja jooksul.

Intravenoosse totsilizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

pJIAga patsientidel soovitatakse totsilizumabi manustamine katkestada järgmiste laboratoorsete kõrvalekallete puhul, mis on toodud allpool tabelites. Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava MTXi ja/või teiste ravimpreparaatide annust muuta või ravi lõpetada ning totsilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise situatsiooni hindamiseni. Kuna pJIA korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab otsus katkestada ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
$> 1...3 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides katkestada totsilizumabi kasutamine kuni ALATi/ASATi väärtuste normaliseerumiseni.
$> 3...5 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine, kuni väärtused on $< 3 \times \text{ULN}$, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste $> 1...3 \times \text{ULN}$ puhul.
$> 5 \times \text{ULN}$	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/\text{l}$)	Tegevus
$\text{ANC} > 1$	Jätkata sama annuse kasutamist.
$\text{ANC } 0,5...1$	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb $> 1 \times 10^9/\text{l}$, alustada ravi uuesti.
$\text{ANC} < 0,5$	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, alustada ravi uuesti.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

pJIAga patsientidel ei ole uuritud totsilizumabi annuse vähendamist laboratoorsete kõrvalekallete tõttu.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline paranemine ilmneb 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist totsilizumabiga. Patsientide puhul, kellel ei täheldata selle aja jooksul paranemise ilminguid, peab hoolega kaaluma ravi jätkamise otstarbekust.

CRS

CRSi korral võib totsilizumabi kasutada lastel (alates 2 aasta vanusest) samades annustes nagu täiskasvanutel. Vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“, alalõik „Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) (täiskasvanud ja lapsed)“.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist tuleb seda ravimpreparaati manustada intravenoosse infusiooni teel 1 tunni jooksul. Infusiooniga seotud reaktsiooni nähtude ja sümptomite tekkimisel peab infusiooni kiirust vähendama või infusiooni lõpetama ning manustama kohe sobivaid ravimpreparaate / toetavat ravi (vt lõik 4.4).

RA, sJIA, pJIA, CRSi ja COVID-19-ga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

Seda ravimpreparaati peab lahjendama lõpliku mahuni 100 ml steriilse mittepürogeense naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, kasutades aseptilist tehnikat.

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

sJIA, pJIA ja CRSiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Seda ravimpreparaati peab lahjendama lõpliku mahuni 50 ml steriilse mittepürogeense naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, kasutades aseptilist tehnikat.

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid, välja arvatud COVID-19 (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

RA, pJIA ja sJIAga patsiendid

Infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, kaasa arvatud totalsilizumabi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Ravi ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3). Totalsilizumabi manustamise peab katkestama juhul, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui infektsioon on saadud kontrolli alla (vt lõik 4.8). Ettevaatlik peab olema juhul, kui selle ravimpreparaadi kasutamist kaalutakse patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv või krooniline infektsioon või kes põevad haigust (nt divertikuliit, diabeet ja interstiitsiaalne kopsuhaigus), mis võib soodustada infektsioonide teket.

Patsientidel, kes saavad bioloogilist ravi, on tähtis tõsise infektsiooni õigeaegne avastamine, sest ägeda faasi reaktsiooni pärssimisega seoses võivad väheneda ägeda infektsiooni nähud ja sümptomid. Totalsilizumabi toimet C-reaktiivsele valgule (CRV), neutrofiilidele ja infektsiooninähtudele peab arvesse võtma siis, kui hinnatakse võimaliku infektsiooni esinemist. Patsiente (kaasa arvatud väiksemaid sJIA või pJIAga lapsi, kes ei pruugi osata nii hästi oma sümptomeid kirjeldada) ning sJIA ja pJIAga patsientide vanemaid/hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust arstiga, kui tekivad infektsioonile viitavad sümptomid, et tagada nende kiire hindamine ja sobiv ravi.

Tuberkuloos (TB)

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb RA, pJIA ja sJIAga patsientidele enne totalsilizumabiga ravi alustamist teha latentse TB sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele peab enne ravi alustamist määrama standardse antimükobakteriaalse ravi. Arstid peavad meeles pidama, et tuberkuliini nahatest ja verest tehtav gamma-interferooni test võivad anda vale-negatiivse tulemuse, eriti raskesti haigetel ja immuunkomprimeeritud patsientidel.

Patsiente tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui neil tekivad selle ravimpreparaadi kasutamise ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kurtumus/kaalulangus, subfebrilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

RA bioloogiliste ravimite kasutamisel on kirjeldatud viiruste (nt B-hepatiidi viiruse) reaktiveerumist. Totalsilizumabi kliinilistes uuringutes ei saanud osaleda patsiendid, kellel oli hepatiidi test positiivne.

Divertikuliidi komplikatsioonid

Totalsilizumabi kasutamise ajal on RAga patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud perforatsiooni juhtusid divertikuliidi komplikatsioonidena (vt lõik 4.8). Seda ravimpreparaati tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis soolehaavand või divertikuliit. Kui patsiendil tekivad sümptomid, mis võivad viidata tüsistunud divertikuliidile, nagu kõhuvalu, verejooks ja/või ebaselge põhjusega sooletegevuse muutus koos palavikuga, peab teda koheselt uurima, et avastada varakult divertikuliit, mis võib olla seotud seedetrakti perforatsiooni tekkega.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totalsilizumabi infusiooniga seoses on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt surmavalt patsientidel, kellel on eelnevate infusioonide ajal esinenud ülitundlikkusreaktsioone hoolimata premedikatsiooniks manustatud steroididest ja antihistamiinikumidest. Ravi ajal tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni koheseks raviks peavad käepärast olema sobivad ravimid. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise

ülitundlikkus- / tõsise infusiooniga seotud reaktsiooni ilmnemisel peab totalsilizumabi manustamise kohe katkestama ja lõpetama ravi jäädavalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

Ravi totalsilizumabiga, eriti kui seda manustatakse koos MTXiga, võib olla seotud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega, seetõttu peab olema ettevaatlik, kui kaalutakse aktiivse maksahaiguse või maksakahjustusega patsientide ravimist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hepatotoksilisus

Totsilizumabi kasutamisel on sageli kirjeldatud maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduvat või vahelduvat kerget ja möödukat suurenemist (vt lõik 4.8). Nende muutuste suurenenud esinemissagedust täheldati totalsilizumabi kasutamisel kombinatsioonis ravimpreparaatidega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt MTX). Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda muude maksafunktsiooni testide teostamist (sh bilirubiini määramist).

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud tõsise maksakahjustuse, sealhulgas ägeda maksapuudulikkuse, hepatiidi ja ikteruse teket (vt lõik 4.8). Raske maksakahjustus tekkis vahemikus 2 nädalat kuni rohkem kui 5 aastat pärast ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Ettevaatlik peab olema, kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on ALATi või ASATi aktiivsus $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ravi ei ole soovitatav RA, pJIA ja sJIAga patsientidel, kellel on ravigeelsed ALATi või ASATi väärtused $> 5 \times \text{ULN}$.

RA, pJIA ja sJIAga patsientidel tuleb ALATi/ASATi aktiivsust kontrollida iga 4...8 nädala järel esimesel kuuel ravikuul ning seejärel iga 12 nädala järel. Maksa aminotransferaaside aktiivsusel põhinevad annuse muutmise, sealhulgas totalsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALATi või ASATi aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, mida kinnitab korduv määramine, peab ravi katkestama.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilide ja trombotsüütide arvu vähenemine on tekkinud pärast ravi totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg kombinatsioonis MTXiga (vt lõik 4.8). Patsientidel, keda on eelnevalt ravitud TNF antagonistiga, võib esineda suurem risk neutropeenia tekkeks.

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totalsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/l$. Ettevaatlik peab olema kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on madal trombotsüütide arv (st trombotsüütide arv alla $100 \times 10^3/\mu l$). Ravi jätkamine ei ole soovitatav RA, pJIA ja sJIAga patsientidel, kellel ilmneb ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Raske neutropeeniaga võib kaasneda suurem risk tõsiste infektsioonide tekkeks, kuigi totalsilizumabi kliinilistes uuringutes ei ole seni ilmnenu kindlat seost neutrofiilide arvu languse ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel.

RAga patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu jälgida 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning seejärel vastavalt kliinilisele tavapraktikale. Neutrofiilide absoluutarvul ja trombotsüütide arvul põhinevad annuse muutmise soovitusel vt lõik 4.2.

pJIA ja sJIAga patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu kontrollida teise infusiooni ajal ja seejärel kooskõlas hea kliinilise tavaga, vt lõik 4.2.

Lipiidi väärtused

Totsilizumabiga ravitud patsientidel on täheldatud lipiidide, sh üldkolesterooli, madala tihedusega lipoproteiini (LDL), kõrge tihedusega lipoproteiini (HDL) ja triglütseriidide sisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel ei täheldatud aterogeensete näitajate tõusu ning üldkolesterooli tõus reageeris ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

RA, pJIA ja sJIAga patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kohalikele ravijuhistele.

Neuroloogilised häired

Arstid peavad tähelepanu pöörama sümptomitele, mis võivad viidata esmasele kesknärvisüsteemi demüeliniseerivale haigusele. Selle tekkevõimalus totalsilizumabi kasutamisel on praegu teadmata.

Pahaloomulised kasvaja

RAga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. See risk võib suurened immunomoduleerivate ravimite kasutamisel. Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata pahaloomuliste kasvaja võimalikku esinemissagedust pärast kokkupuudet totalsilizumabiga. Pikaajalised ohutusuuringud on käimas.

Vaktsinatsioonid

Selle ravimpreparaadiga samaaegselt ei tohi manustada elus- või elus nõrgestatud vaktsiine, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Randomiseeritud avatud uuringus olid totalsilizumabi ja MTXiga ravitud täiskasvanud RAga patsiendid võimelised nii 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kui teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiini manustamise järgselt saavutama efektiivse immuunvastuse, mis oli võrreldav ainult MTXi saanud patsientidel täheldatud immuunvastusega. Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele (eriti pJIA ja sJIA) patsientidele kõik vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele juhistele. Elusvaktsiinide manustamise ja ravi alustamise vaheline intervall peab olema kooskõlas kehtivate vaktsinatsioonijuhistega immunosupressiivsete ravimite kasutamise kohta.

Kardiovaskulaarne risk

RAga patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil peab osana tavaravist ohjama ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totalsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega RA, pJIA või sJIAga patsientidel. Seda ravimpreparaati ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

COVID-19-ga patsiendid

- Selle ravimpreparaadi efektiivsus COVID-19 ravis ei ole tõestatud patsientidel, kellel ei esine CRV-sisalduse suurenemist, vt lõik 5.1.
- Seda ravimpreparaati ei tohi manustada COVID-19-ga patsientidele, kes ei saa süsteemseid kortikosteroide, sest selles alamrühmas ei saa välistada suremuse suurenemist, vt lõik 5.1.

Infektsioonid

Seda ravimpreparaati ei tohi manustada COVID-19-ga patsientidele, kellel esineb samaaegselt mõni muu raske aktiivne infektsioon. Tervishoiutöötajad peavad olema ettevaatlikud kaaludes totalsilizumabi kasutamist patsientidel, kellel on anamneesis korduvad või kroonilised infektsioonid või infektsioonide teket soodustavad põhihaigused (nt divertikuliit, suhkurtõbi ja interstitsiaalne kopsuhaigus).

Hepatotoksilisus

COVID-19 tõttu hospitaliseeritud patsientidel võib olla suurenenud ALATi või ASATi aktiivsus. Hulgigorganpuudulikkus koos maksa haaratusega on teadaolev raske COVID-19 tüsistus. Totalsilizumabi manustamise otsuse tegemisel tuleb kaaluda COVID-19 ravist saadavat potentsiaalset kasu ja totalsilizumabi akuutse raviga seotud võimalikke riske. Totalsilizumabi ei ole soovitatav manustada COVID-19-ga patsientidele, kellel on ALATi või ASATi aktiivsus suurenenud üle $10 \times \text{ULN}$. COVID-19-ga patsientidel tuleb ALATi või ASATi aktiivsust jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Ravimit ei ole soovitatav manustada COVID-19-ga patsientidele, kellel ilmneb $ANC < 1 \times 10^9/l$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^3/\mu l$. Neutrofiilide ja trombotsüütide arvu tuleb jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale, vt lõik 4.2.

Lapsed

sJIAga patsiendid

sJIAga patsientidel võib tekkida makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS), mis on raske eluohtlik seisund. Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud totsilizumabi kasutamist aktiivse MASi episoodi ajal.

Naatrium

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega sisaldab ravim 230,6 mg naatriumi maksimaalses annuses 800 mg, mis on võrdne 11,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 2 mg polüsorbaat 80 igas 80 mg viaalis, 5 mg polüsorbaat 80 igas 200 mg viaalis ja 10 mg polüsorbaat 80 igas 400 mg viaalis, mis on võrdne 0,5 mg/ml-ga.

Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Tuleb arvestada patsiendi teadaolevate allergiatega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Totsilizumabi 10 mg/kg ühekordse annuse manustamisel koos MTXiga annuses 10...25 mg üks kord nädalas ei olnud kliiniliselt olulist mõju MTXi ekspositsioonile.

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud MTXi, MSPVAde või kortikosteroidide toimet totsilizumabi kliirensile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsivad tsütokiinid, näiteks IL-6, mis stimuleerivad kroonilist põletikku. Seega võib tugevatoimelise tsütokiine inhibeeriva ravi, nagu totsilizumabi kasutuselevõtmise järgselt CYP450 ekspressioon suureneda.

In vitro uuringud inimese kultiveeritud hepatotsüütidega näitasid, et IL-6 põhjustas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 ekspressiooni vähenemist. Totsilizumabi toimel normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RAga patsientidel läbi viidud uuringus vähenes üks nädal pärast totsilizumabi ühekordse annuse manustamist simvastatiini (CYP3A4) sisaldus 57%, tasemeni, mis oli sarnane või veidi suurem kui tervetel isikutel täheldatud.

Totsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel peab jälgima individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon, deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, fenütoiin, tsüklosporiin või bensodiasepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Totsilizumabi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Ühes loomkatses on suure annuse kasutamisel ilmnenu iseenesliku aborti/embrüo-loote surma riski suurenemine (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas totsilizumab eritub rinnapiima. Loomadel ei ole totsilizumabi eritumist piima uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine RoActemra'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

RoActemra mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, nt pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

RA, sJIA, pJIA ja CRS

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüüngiit, peavalu, hüpertensioon ja ALATi aktiivsuse suurenemine.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on tõsised infektsioonid, divertikuliidi komplikatsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid.

COVID-19

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, kõhukinnisus ja kuseteede infektsioon.

Kõrvaltoimete tabelloetelu

Tabelis 1 ja tabelis 2 on MedDRA organsüsteemi klasside (OSK) järgi loetletud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud totsilizumabi kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus spontaansete kõrvaltoime teatiste, kirjanduses avaldatud ja mittesekkuvatest uuringuprogrammidest saadud juhtude põhjal. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

RAga patsiendid

Tabel 1. Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mis ilmnid RAga patsientidel, kes said totsilizumabi monoterapiaga või kombinatsioonis MTXi või teiste HMRidega topeltipimega kontrollitud perioodi või turuletulekujärgse kasutamise jooksul

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu herpes simplex, herpes zoster	Divertikuliit		

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenias, hüpo-fibrinogeenemia			
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriinsüsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkolesteroleemia*		Hüpertriglütserideemia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa-kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa-puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid			
Uuringud		Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

* Sisaldab väärtuste tõusu, mida on täheldatud osana rutiinsest laboratoorsest kontrollist (vt tekst allpool)

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

³ See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse järelevalve käigus, aga seda ei täheldatud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Esinemissageduse kategooria hinnati 95% usaldusvahemiku ülempiirina, mis arvutati kõigi kliinilistes uuringutes totalsilizumabiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.

COVID-19-ga patsiendid

Selle ravimpreparaadi ohutuse hindamine COVID-19 korral põhines kolmel randomiseeritud topeltpimedal platseebokontrolliga uuringul (uuringud ML42528, WA42380 ja WA42511). Nendes uuringutes said totalsilizumabi kokku 974 patsienti. Ohutusandmete kogumine uuringust RECOVERY oli piiratud ja neid andmeid ei ole siin esitatud.

Tabelis 2 MedDRA OSKide järgi loetletud kõrvaltoimed põhinevad juhtudel, mis ilmnescid vähemalt 3%-l totalsilizumabiga ravitud patsientidest ning sagedamini kui platseebot saanud patsientidel kliiniliste uuringute ML42528, WA42380 ja WA42511 ühendatud ohutuspopulatsioonis.

Tabel 2. Totalsilizumabi kliiniliste uuringute ühendatud ohutuspopulatsioonis COVID-19-ga patsientidel tuvastatud kõrvaltoimete¹ loetelu²

MedDRA OSK	Eelisterminid ja esinemissagedus Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia
Psühhiaatrilised häired	Ärevus, unetus
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus
Maksa ja sapiteede häired	Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

¹ Patsiendid on iga kategooria puhul loendatud üks kord sõltumata reaktsioonide arvust

² Hõlmab hinnatud kõrvaltoimeid, millest teatati uuringutes WA42511, WA42380 ja ML42528

sJIA või pJIAga patsiendid

Tabelis 3 on MedDRA OSKide järgi loetletud totalsilizumabiga ravitud sJIA ja pJIAga patsientidel esinenud kõrvaltoimed. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) või aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$).

Tabel 3. Loetelu kõrvaltoimetest, mis ilmnesid kliinilise uuringu sJIA või pJIAga patsientidel, kes said totalsilizumabi monoterapiaga või kombinatsioonis MTXiga

MedDRA OSK	Eelistermin	Esinemissagedus		
Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	pJIA, sJIA		
	Nasofarüngiit	pJIA, sJIA		
Närvisüsteemi häired				
	Peavalu	pJIA	sJIA	
Seedetrakti häired				
	Iiveldus		pJIA	
	Kõhulahtisus		pJIA, sJIA	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Infusiooniga seotud reaktsioonid		pJIA ¹ , sJIA ²	
Uuringud				
	Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine		pJIA	
	Neutrofiilide arvu vähenemine	sJIA	pJIA	
	Trombotsüütide arvu vähenemine		sJIA	pJIA
	Kolesteroolisalduse suurenemine		sJIA	pJIA

1. Infusiooniga seotud reaktsioonid pJIAga patsientidel olid järgmised, kuid ei piirdunud nendega: peavalu, iiveldus ja hüpotensioon

2. Infusiooniga seotud reaktsioonid sJIAga patsientidel olid järgmised, kuid ei piirdunud nendega: lööve, urtikaaria, kõhulahtisus, ebamugavustunne ülakõhus, liigesevalu ja peavalu

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus RAga patsiendid

Infektsioonid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes oli kõikide infektsioonide esinemissagedus, mida kirjeldati 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRi ravi kasutamisel, 127 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 112 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli infektsioonide üldine esinemissagedus totalsilizumabi kasutamisel 108 juhtu 100 ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta.

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRide kasutamisel 5,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 3,9 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Monoterapia uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 3,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta totalsilizumabi rühmas ja 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta MTXi rühmas.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli tõsiste infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsisteks infektsioonideks (millest mõned lõppesid surmaga) olid aktiivne tuberkuloos, mis võib esineda intra- või ekstrapulmonaalse vormina, invasiivsed kopsuinfektsioonid, sh kandidiaas, aspergilloos, koktsidioidmükoos ja *pneumocystis jirovecii* kopsupõletik, tselluliit, herpes zoster, gastroenteriit, divertikuliit, sepsis ja bakteriaalne artriit. Kirjeldatud on oportunistlike infektsioonide juhtusid.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kopsufunktsiooni häirete korral võib suurened risk infektsioonide tekkeks. Turuletuleku järgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sealhulgas pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga.

Seedetrakti perforatsioon

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli totalsilizumabi ravi puhul kirjeldatud seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,26 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Seedetrakti perforatsiooni juhtudest teatati ravi ajal peamiselt divertikuliidi komplikatsioonidena, sh generaliseerunud mädane peritoniit, seedetrakti alumise osa perforatsioon, fistul ja abstsess.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9% patsientidest totalsilizumabi 8 mg/kg pluss HMRi ravi rühmas ja 5,1% patsientidest platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Infusiooni ajal kirjeldatud ilminguteks olid peamiselt hüpertensiooni episoodid; 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria). Need kõrvaltoimed ei olnud ravi limiteerivad.

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus (kokku 8 patsiendil 4009-st, 0,2%) oli mitmeid kordi suurem 4 mg/kg kui 8 mg/kg annuse puhul. Kliiniliselt olulisi ülitundlikkusreaktsioone, mis olid seotud totalsilizumabi kasutamisega ja vajasisid ravi katkestamist, kirjeldati kokku 56 patsiendil 4009-st (1,4%), kes said ravi kontrollitud ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totalsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on kirjeldatud surmava anafülaktilise reaktsiooni esinemist ravi ajal totalsilizumabiga (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes uuriti totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 2876 patsiendil. 46 patsiendist (1,6%), kellel tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad, kuuel tekkis sellega seotud meditsiiniliselt oluline ülitundlikkusreaktsioon, mille tõttu lõpetati ravi püsivalt viiel juhul. Kolmekümnel patsiendil (1,1%) tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Neutrofiilid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 3,4% patsientidest, kes said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRe, ning < 0,1% patsientidest, kes said platseebot ja HMRe. Ligikaudu pooltel patsientidest, kellel tekkis ANC langus < $1 \times 10^9/l$, ilmnes see 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist. ANC langust alla $0,5 \times 10^9/l$ kirjeldati 0,3% patsientidest, kes said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRe. Kirjeldatud on koos neutropeeniaga kulgevaid infektsioone.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid neutrofiilide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Trombotsüüdid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu l$ 1,7% patsientidest, keda raviti totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg pluss HMRidega, ning < 1% patsientidest, kes said platseebot pluss HMRe. Trombotsüütide arvu vähenemisega ei kaasnenud verejooksude teket.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid trombotsüütide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

6-kuulistest kontrollitud uuringutes täheldati ALATi/ASATi aktiivsuse mööduvat suurenemist $> 3 \times \text{ULN}$ 2,1% totalsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9% MTXi, 6,5% 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRi ja 1,5% platseebot pluss HMRi saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide (nt MTX) lisamine totalsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemist $> 5 \times \text{ULN}$ täheldati 0,7% totalsilizumabi monoterapiat ja 1,4% totalsilizumabi pluss HMRi saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totalsilizumabiga. Topeltpimedas kontrollitud perioodi jooksul oli 8 mg/kg totalsilizumabi + HMRiga ravitud patsientidel rutiinse laboratoorse analüüsi käigus saadud indirektse bilirubiini sisalduse üle normivahemiku ülempiiri tõusu esinemissagedus 6,2%. Kokku 5,8%-l patsientidest tekkis indirektse bilirubiini sisalduse suurenemine $> 1...2 \times \text{ULN}$ ja 0,4%-l patsientidest $> 2 \times \text{ULN}$.

Topeltpimedas kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistest kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lipiidi väärtused

6-kuulistest kontrollitud uuringutes on sageli kirjeldatud lipiidide, nt üldkolesterooli, triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja/või HDL-kolesterooli sisalduse suurenemist. Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus leiti, et ligikaudu 24% patsientidest, kes said totalsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Lipiidi väärtuste suurenemine allus ravile lipiidide sisaldust langetavate ravimitega.

Topeltpimedas kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidi väärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistest kontrollitud uuringutes täheldatuga.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

COVID-19-ga patsiendid

Infektsioonid

Uuringute ML42528, WA42380 ja WA42511 ühendatud ohutuspopulatsioonis oli infektsioonide / tõsiste infektsioonide esinemissagedus totalsilizumabi (30,3%/18,6%, $n = 974$) vs. platseebot (32,1%/22,8%, $n = 483$) saanud COVID-19-ga patsientide vahel tasakaalus.

Uuringueelselt süsteemseid kortikosteroide saanud ravirühmas täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas kogu uuringupopulatsioonist saadud totalsilizumabi ohutusprofiiliga, mis on toodud tabelis 2. Selles alamrühmas esines infektsioone ja tõsiseid infektsioone vastavalt 27,8%-l ja 18,1%-l intravenoosse totalsilizumabiga ravitud ning 30,5%-l ja 22,9%-l platseebot saanud patsientidest.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Randomiseeritud topeltpimedates platseebokontrolliga uuringutes oli laboratoorsete kõrvalekallete esinemissagedus üks või kaks totalsilizumabi intravenoosset annust vs. platseebot saanud COVID-19-ga patsientidel üldjuhul (üksikute eranditega) sarnane. Trombotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemist ning ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemist esines intravenoosset totalsilizumabi saanud patsientidel sagedamini kui platseebot saanutel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Üldiselt olid pJIA ja sJIAga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RAga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetega, vt lõik 4.8.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus pJIAga patsientidel

Intravenoosse totalsilizumabi ohutusprofiili pJIA korral on uuritud 188 patsiendil vanuses 2...17 aastat. Ravi kogukestus oli 184,4 patsiendiaastat. pJIAga patsientidel täheldatud kõrvaltoimete

esinemissagedus on toodud tabelis 3. pJIAGA patsientidel täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt sarnased RA ja sJIAGA patsientidel täheldatuga. Võrreldes täiskasvanud RAGA patsientidega, kirjeldati pJIAGA patsientidel sagedamini nasofarüingiiti, peavalu, iiveldust ja neutrofiilide arvu langust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem pJIAGA patsientidel kui täiskasvanud RAGA patsientidel.

Infektsioonid

Infektsioonide esinemissagedus totalsilizumabi saanud patsientide seas oli 163,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid nasofarüingiit ja ülemiste hingamisteede infektsioonid. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli arvuliselt suurem 10 mg/kg totalsilizumabi saanud alla 30 kg kaaluvatel patsientidel (12,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes 8 mg/kg totalsilizumabi saanud 30 kg või rohkem kaaluvate patsientidega (4,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Ravi katkestamiseni viinud infektsioonide esinemissagedus oli samuti arvuliselt suurem 10 mg/kg totalsilizumabi saanud alla 30 kg kaaluvatel patsientidel (21,4%) võrreldes 8 mg/kg totalsilizumabi saanud 30 kg või rohkem kaaluvate patsientidega (7,6%).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

pJIAGA patsientidel määratletakse infusiooniga seotud reaktsioone kui kõiki kõrvaltoimeid, mis ilmnevad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Totalsilizumabi saanud patsientide seas tekkisid infusiooni ajal infusiooniga seotud reaktsioonid 11 patsiendil (5,9%) ja 24 tunni jooksul pärast infusiooni 38 patsiendil (20,2%). Kõige sagedasemad infusiooni ajal tekkinud kõrvaltoimed olid peavalu, iiveldus ja hüpotensioon ning 24 tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud kõrvaltoimed pearinglus ja hüpotensioon. Üldiselt olid infusiooni ajal ja 24 tunni jooksul pärast infusiooni täheldatud kõrvaltoimed oma olemuselt sarnased RA ja sJIAGA patsientidel täheldatuga, vt lõik 4.8.

Totalsilizumabiga seotud ja ravi katkestamist vajanud kliiniliselt olulisi ülitundlikkusreaktsioone ei täheldatud.

Immunogeensus

Ühel alla 30 kg kaalunud ja 10 mg/kg totalsilizumabi saanud patsiendil tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad ilma ülitundlikkusreaktsiooni tekketa ning see patsient lahkus uuringust.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus avastati totalsilizumabi saanud patsientide seas neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$ 3,7%-l patsientidest.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus avastati totalsilizumabi saanud patsientide seas 1%-l patsientidest trombotsüütide arvu vähenemine $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, millega ei kaasnenud verejookse.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus avastati totalsilizumabi saanud patsientide seas ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ vastavalt 3,7%-l ja < 1%-l patsientidest.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus intravenoosse totalsilizumabi uuringus WA19977 suurenes vastavalt 3,4%-l ja 10,4%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli tase väärtuseni ≥ 130 mg/dl ja üldkolesterooli tase väärtuseni ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus sJIAGA patsientidel

Intravenoosse totalsilizumabi ohutusprofiili sJIA korral on uuritud 112 patsiendil vanuses 2...17 aastat. 12-nädalases topeltpimedas kontrollitud uuringufaasis said 75 patsienti ravi totalsilizumabiga (8 mg/kg või 12 mg/kg kehakaalu kohta). Pärast 12 nädalat või haiguse halvenemise tõttu platseebolt totalsilizumabile ülemineku ajal raviti patsiente avatud jätkufaasis.

Üldiselt olid sJIAGA patsientidel täheldatud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RAGA patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetele. sJIAGA patsientidel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelis 3. Võrreldes täiskasvanud RAGA patsientidega, kirjeldati sJIAGA patsientidel sagedamini

nasofarüingiiti, neutrofiilide arvu langust, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist ja kõhulahtisust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem sJIAga patsientidel kui täiskasvanud RAga patsientidel.

Infektsioonid

12-nädalases kontrollitud faasis oli kõikide infektsioonide esinemissagedus intravenoosse totalsilizumabi rühmas 344,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja platseeborühmas 287,0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Avatud jätkufaasis (II uuringuosa) püsis infektsioonide üldine esinemissagedus sarnane – 306,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

12-nädalases kontrollitud faasis oli intravenoosse totalsilizumabi rühmas tõsiste infektsioonide esinemissagedus 11,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Ühe aasta möödudes avatud jätkufaasis püsis tõsiste infektsioonide üldine esinemissagedus stabiilsena – 11,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsised infektsioonid olid sarnased RAga patsientidel täheldatule, lisaks kirjeldati tuulerõugeid ja keskkõrvapõletikku.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioone määratletakse kui kõiki kõrvaltoimeid, mis ilmnevad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. 12-nädalases kontrollitud faasis tekkisid infusiooni ajal kõrvaltoimed 4%-l totalsilizumabi rühma patsientidest. Üks kõrvaltoime (angioödeem) loeti raskeks ja eluohtlikuks ning selle patsiendi uuringuravi katkestati.

12-nädalases kontrollitud faasis tekkis kõrvaltoime 24 tunni jooksul pärast infusiooni 16%-l totalsilizumabi rühma patsientidest ja 5,4%-l platseeborühma patsientidest. Totalsilizumabi rühmas kirjeldatud kõrvaltoimed olid (kuid mitte ainult) lööve, urtikaaria, kõhulahtisus, ebamugavustunne ülakõhus, liigesevalu ja peavalu. Urtikaaria loeti tõsiseks kõrvaltoimeks.

Kliiniliselt olulisi ülitundlikkusreaktsioone, mis olid seotud totalsilizumabiga ja vajasisid ravi katkestamist, kirjeldati ühel totalsilizumabiga ravitud patsiendil 112-st (< 1%) kontrollitud uuringufaasis ning kuni avatud kliinilise uuringuni ja selle ajal.

Immunogeensus

Kõiki 112 patsienti analüüsiti uuringueelselt totalsilizumabi vastaste antikehade esinemise suhtes. Kahel patsiendil tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad ning ühel nendest patsientidest tekkis ravi katkestamiseni viinud ülitundlikkusreaktsioon. Totalsilizumabi vastaste antikehade tekke esinemissagedus võib olla alahinnatud sellepärast, et totalsilizumab võib analüüsi mõjutada ja lastel on täheldatud suuremaid totalsilizumabi kontsentratsioone kui täiskasvanutel.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrollitud faasis avastati neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$ 7%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas; platseeborühmas vastav langus puudus.

Avatud jätkufaasis tekkis neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$ 15%-l totalsilizumabi rühma patsientidest.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrollitud faasis avastati 3%-l platseeborühma ja 1%-l totalsilizumabi rühma patsientidest trombotsüütide arvu vähenemine $\leq 100 \times 10^3/\mu l$.

Avatud jätkufaasis tekkis trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu l$ 3%-l totalsilizumabi rühma patsientidest; sellega seotud verejookse ei täheldatud.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrollitud faasis avastati ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ vastavalt 5%-l ja 3%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas ning 0%-l platseeborühmas.

Avatud jätkufaasis tekkis ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 12%-l ja 4%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas.

Immunoglobuliin G

Ravi ajal väheneb IgG tase. 15 patsiendil tekkis mingil ajahetkel uuringu jooksul IgG langus normivahemiku alampiirini.

Lipiidiväärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrollitud faasis (uuring WA18221) tõusis vastavalt 13,4%-l ja 33,3%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli tase väärtuseni $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ja üldkolesterooli tase väärtuseni $\geq 200 \text{ mg/dl}$ mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

Avatud jätkufaasis (uuring WA18221) tõusis vastavalt 13,2%-l ja 27,7%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli tase väärtuseni $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ja üldkolesterooli tase väärtuseni $\geq 200 \text{ mg/dl}$ mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

CRSi patsiendid

Totsilizumabi ohutust CRSi korral on hinnatud kliiniliste uuringute andmete retrospektiivses analüüsis, mis hõlmas 51 patsienti, keda oli kimäärse antigeeni retseptoriga (*chimeric antigen receptor*, CAR) T-rakkude põhjustatud raske või eluohtliku CRSi tõttu ravitud totalsilizumabi intravenoosse annusega 8 mg/kg (12 mg/kg patsientidel kehakaaluga $< 30 \text{ kg}$) koos kortikosteroidide suurte annustega või ilma. Manustatud totalsilizumabi annuste mediaan on üks annus (vahemik 1...4 annust).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Totsilizumabi üleannustamise kohta on andmeid vähe. Kirjeldatud on ühte juhusliku üleannustamise juhtu, kus hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ühekordse annusena kuni 28 mg/kg, kuigi tekkis annust limiteeriv neutropeenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC07.

Toimemehhanism

Totsilizumab seondub spetsiifiliselt nii lahustuvate kui membraaniga seondunud IL-6 retseptoritega (sIL-6R ja mIL-6R). Totsilizumab inhibeerib sIL-6R ja mIL-6R poolt vahendatud signaale. IL-6 on pleiotroopne proinflammatoorne tsütokiin, mida toodavad mitmesugust tüüpi rakud, sh T- ja B-rakud, monotsüüdid ja fibroblastid. IL-6 osaleb erinevates füsioloogilistes protsessides, nagu T-rakkude aktivatsioon, immunoglobuliini sekretsiooni indutseerimine, akuutse faasi valgusünteesi indutseerimine maksas ja vereloomest stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes totalsilizumabiga ravitud RAga patsientidel on täheldatud CRV, erütrotsüütide settereaktsiooni (ESR), seerumi amüloid A (SAA) ja fibrinogeeni kiiret vähenemist. Kooskõlas toimega akuutse faasi reaktantidele oli ravi totalsilizumabiga seotud trombotsüütide arvu vähenemisega normivahemiku piirides. Täheldati hemoglobiinisalduse suurenemist läbi totalsilizumabi poolt põhjustatud IL-6 toime vähenemise heptsidiini produktsioonile, et suurendada raua saadavust. Ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiridesse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul.

Tervetel isikutel, kellele manustati totalsilizumabi annustes 2...28 mg/kg, oli neutrofiilide absoluutarvu langus suurim 3...5 päeva pärast manustamist. Seejärel taastus neutrofiilide algase annusest sõltuval viisil. RAga patsientidel ilmnis sarnane neutrofiilide absoluutarvu muutus totalsilizumabi manustamise järgselt (vt lõik 4.8).

COVID-19-ga patsientidel, kellele manustati intravenoosselt totalsilizumabi üks 8 mg/kg annus, täheldati juba 7. päeval CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiridesse.

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Totsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel on hinnatud viies randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus. Uuringutes I...V osalesid patsiendid vanuses ≥ 18 eluaasta, kellel oli aktiivset reumatoidartriiti diagnoositud ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumide järgi ning kellel esines uuringueelselt vähemalt kaheksa valulikku ja kuus turses liigest.

Uuringus I manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel monoteraapiana. Uuringutes II, III ja V manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel koos MTXiga ning seda võrreldi platseebo ja MTXi manustamisega. Uuringus IV manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel kombinatsioonis teiste HMRidega ning seda võrreldi platseebo ja teiste HMRide manustamisega. Kõigis viies uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse.

Uuringus I hinnati 673 patsienti, keda ei olnud kuue kuu jooksul enne randomiseerimist ravitud MTXiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat MTXi ravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt MTXi saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana. Võrdlusrühmas manustati üks kord nädalas MTXi (annust suurendati kaheksa nädala jooksul 7,5 mg-st maksimaalselt 20 mg-ni nädalas).

Uuringus II, mis oli kaheaastane uuring planeeritud analüüsidega 24., 52. ja 104. nädalal, hinnati 1196 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel pimeravina 52 nädala vältel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas). Pärast 52. nädalat võisid kõik patsiendid saada avatud ravi totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg. 86% uuringu lõpetanud patsientidest, kes algselt randomiseeriti saama platseebot + MTXi, said teisel aastal avatud totalsilizumabi annuses 8 mg/kg. Esmane tulemusnäitaja 24. nädalal oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse. 52. ja 104. nädalal olid täiendavateks esmasteks tulemusnäitajateks liigesekahjustuse vältimine ja füüsilise funktsiooni paranemine.

Uuringus III hinnati 623 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas).

Uuringus IV hinnati 1220 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust olemasoleva reumatoloogilise ravi (sh ühe või enama HMRi) kasutamisel. Totsilizumabi annuses 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses HMRidega.

Uuringus V hinnati 499 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust või kes ei talunud ühte või enam TNF antagonistit. Ravi TNF antagonistiga lõpetati enne randomiseerimist. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsivalt MTXi (10...25 mg nädalas).

Kliiniline ravivastus

Kõikides uuringutes olid 8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel 6. kuul statistiliselt oluliselt paremad ACR 20, 50, 70 ravivastuse sagedused kui kontrollrühmas (tabel 4). Uuringus I demonstreeriti 8 mg/kg totsilizumabi paremust võrreldes aktiivse võrdlusravimi MTXi.

Ravitoime oli sarnane sõltumata reumatoidfaktori leiust, vanusest, soost, rassist, eelnevate ravikordade arvust või haiguse staatusest. Aeg toime saabumiseni oli lühike (juba teisel nädalal) ning ravivastuse ulatus paranes jätkuvalt ravi kestuse pikenedes. Avatud jätku-uuringutes I...V on täheldatud ravivastuse püsimist üle 3 aasta.

8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati ACR ravivastuse kõikide üksikkomponentide olulist paranemist, sh valulike ja turses liigeste arv; patsientide ja arsti üldhinnang; võimelisusindeksi skoorid; valu hindamine ja CRV võrreldes platseebot pluss MTXi või teisi HMRi saanud patsientidega kõikides uuringutes.

Uuringutes I...V osalenud patsientidel oli haiguse aktiivsuse skoor (DAS28) uuringueelselt 6,5...6,8. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati kontrollrühmaga (1,3...2,1) võrreldes DAS28 olulist vähenemist algväärtusest (keskmist paranemist) 3,1...3,4 võrra. 24. nädalaks DAS28 kliinilise remissiooni ($DAS28 < 2,6$) saavutanud patsientide protsent oli oluliselt suurem totsilizumabi (28...34%) kui kontrollrühma patsientidel (1...12%). Uuringus II saavutas 104. nädalaks $DAS28 < 2,6$ 65% patsientidest võrreldes 48%-ga 52. nädalal ja 33%-ga 24. nädalal.

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,03$). Sarnaselt oli DAS28 remissiooni ($DAS28 < 2,6$) saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 31% vs. 16%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi kui 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,0001$).

Tabel 4. ACR ravivastused platseebo/MTX/ HMRide kontrollitud uuringutes (patsientide %)

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

ACR - ACR (American College of Rheumatology) kriteeriumid

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo

HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

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

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

Väljendunud kliiniline ravivastus

Pärast 2 aastat kestnud ravi totsilizumabi pluss MTXiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR 70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

Uuringu II hinnati patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust MTXi kasutamisel, liigesekahjustuse pidurdumist radioloogiliselt ning seda väljendati modifitseeritud Sharpi skoori ja selle komponentide, erosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori muutusena. Liigesekahjustuse pidurdumist demonstreeriti koos oluliselt väiksema radioloogilise progressiooniga totsilizumabi saanud patsientidel kui võrdlusrühmas (tabel 5).

Uuringu II avatud jätku-uuringus oli totsilizumabi ja MTXiga ravitud patsientidel strukturealse liigesekahjustuse progresseerumine teisel raviaastal püsivalt pärsitud. 104. nädalal oli Sharp-Genanti koguskoori keskmine muutus algväärtusest oluliselt väiksem patsientidel, kes randomiseeriti saada totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss MTXi ($p < 0,0001$) võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saada platseebot pluss MTXi.

Tabel 5. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

	PBO + MTX (+ TCZ alates 24. nädalast) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Sharp-Genanti koguskoor	1,13	0,29*
Erosiivsuse aste	0,71	0,17*
JSN skoor	0,42	0,12**

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - totsilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

Pärast üheaastast ravi totsilizumabi ja MTXiga ei esinenud 85% patsientidest ($n = 348$) strukturealse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss MTXi saanud patsientidel ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). See jäi püsima pärast kahte ravიაastat (83%; $n = 353$). Üheksakümne kolmel protsendil (93%; $n = 271$) patsientidest ei esinenud progresseerumist 52...104. nädalani.

Terviseiga seotud ja elukvaliteedi näitajad

Totsilizumabiga ravitud patsientide puhul täheldati kõikide patsiendi poolt kirjeldatud näitajate (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), SF-36 (*Short Form-36*) ja FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) paranemist. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati HAQ-DI skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMRi saanud patsientidega. Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 totsilizumab 8 mg/kg pluss MTXi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + MTXi rühmas. Totsilizumab 8 mg/kg pluss MTXi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

Totsilizumabi puhul täheldati 24. nädalal hemoglobiinisalduse statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMRidega ($p < 0,0001$). Keskmine hemoglobiinisaldus suurenes teiseks nädalaks ja püsis normivahemiku piires kuni 24. nädalani.

Totsilizumab versus adalimumab monoteerapiaga

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoteerapiat adalimumabi monoteerapiaga võrdlev 24-nädalane topeptimeuuring, osales 326 RAg patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi intravenoosse infusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot subkutaanse süstena iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi subkutaanse süstena (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebot intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel. Totsilizumabi puhul täheldati statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet adalimumabiga võrreldes haiguse aktiivsuse ohjamisel ravi algusest kuni 24. nädalani esmase tulemusnäitaja (DAS28 muutus) ja kõikide teiste tulemusnäitajate osas (tabel 6).

Tabel 6. Uuringu VI (WA19924) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) n = 162	TCZ + platseebo (s.c.) n = 163	p-väärtus ^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Teisesed tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(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
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-väärtust on kohandatud haigusest haaratud piirkonna ja RA kestuse järgi kõikide tulemusnäitajate puhul ning lisaks algväärtuse järgi kõikide jätkuvate tulemusnäitajate puhul.

^b Puuduvad andmed võrdsustati ravile mittereageerimisega. Mitmesuse kontrollimiseks kasutati Bonferroni-Holmi meetodit
i.v. = intravenoosne
s.c. = subkutaanne
TCZ = totsilizumab
ADA = adalimumab

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli ravirühmade vahel tasakaalus (totsilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Totsilizumabi rühmas täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane võrreldes tabeliga 1. Totsilizumabi rühmas kirjeldati infektsioone ja infestatsioone suurema esinemissagedusega (48% vs. 42%), tõsiste infektsioonide esinemissageduse osas erinevust ei olnud (3,1%). Mõlema uuringuravi puhul oli laboratoorsete ohutusnäitajate muutuste iseloom sarnane (neutrofiilide ja trombotsüütide arvu langus, ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemine ning lipiidide sisalduse suurenemine), kuid muutuse ulatus ja väljendunud kõrvalekallete sagedus olid suuremad totsilizumabi kui adalimumabi puhul. Neljal (2,5%) totsilizumabi rühma patsiendil ja kahel (1,2%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 3. või 4. raskusastme neutrofiilide arvu langus. Üheteistkümmel (6,8%) totsilizumabi rühma patsiendil ja viiel (3,1%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 2. või suurema raskusastme ALATi aktiivsuse suurenemine. Keskmine LDL suurenemine algväärtusest oli 0,64 mmol/l (25 mg/dl) totsilizumabi rühma patsientide ja 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabi rühma patsientide seas. Totsilizumabi rühmas täheldatud ohutus oli kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi või ootamatuid kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

Varem MTXiga mitteravitud, varajases staadiumis RA

2-aastases uuringus VII (WA19926), kus kavandatud esmane analüüs leidis aset 52. nädalal, hinnati 1162 varem MTXi mittesaanud, keskmise raskusega kuni raske, aktiivse varajases staadiumis RAga (haiguse keskmine kestus ≤ 6 kuud) täiskasvanud patsienti. Ligikaudu 20% patsientidest olid saanud eelnevat ravi HMRidega, kuid mitte MTXiga. Selles uuringus hinnati iga 4 nädala järel intravenoosselt manustatud 4 või 8 mg/kg totsilizumabi/ MTXi kombinatsioonravi, intravenoosselt manustatud 8 mg/kg totsilizumabi monoterapia ja MTXi monoterapia efektiivsust haigusnähtude ja sümptomite ning liigesekahjustuse progresseerumise kiiruse vähendamisel 104 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli 24. nädalal DAS28 remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutanud patsientide protsent. Esmane tulemusnäitaja saavutas märkimisväärselt suurem protsent patsiente 8 mg/kg totsilizumabi + MTXi ja totsilizumabi monoterapia rühmades võrreldes ainult MTXiga. Totsilizumabi 8 mg/kg + MTXi rühmas saavutati ka statistiliselt olulised tulemused põhiliste teiseste tulemusnäitajate osas. Kõikide teiseste tulemusnäitajate (sh radioloogiliste tulemusnäitajate) osas täheldati totsilizumabi 8 mg/kg monoterapia rühmas arvuliselt suuremat ravivastuse määra võrreldes ainult MTXiga. Selles uuringus analüüsiti ettemääratud uurivate tulemusnäitajatenähtena ka ACR/EULAR remissiooni (Boole'i ja indeksipõhine remissioon), mille saavutamise määr oli suurem totsilizumabi rühmades. Tabelis 7 on toodud uuringu VII tulemused.

Tabel 7. Uuringu VII (WA19926) efektiivsuse tulemused varem MTXi mittesaanud, varajases staadiumis RAga patsientidel

		TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + platseebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Platseebo + MTX n = 287
Esmane tulemusnäitaja					
DAS28 remissioon					
nädal 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Põhilised teised tulemusnäitajad					
DAS 28 remissioon					
nädal 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
nädal 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
nädal 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes)					
nädal 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64

	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 290	TCZ 8 mg/kg + platseebo n = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX n = 288	Platseebo + MTX n = 287
Radioloogilised tulemusnäitajad (keskmine muutus ravieelsega võrreldes)				
nädal 52 mTSS (modifitseeritud Sharpi koguskoor)	0,08***	0,26	0,42	1,14
Erosiivsuse aste	0,05**	0,15	0,25	0,63
Liigesepilu kitsenemise (JSN) skoor	0,03	0,11	0,17	0,51
Radioloogilise progressiooni puudumine n (%) (mTSS muutus ravieelsega võrreldes ≤ 0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Uurivad tulemusnäitajad				
nädal 24: ACR/EULAR Boole'i remissioon, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR indeksipõhine remissioon, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
nädal 52: ACR/EULAR Boole'i remissioon, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR indeksipõhine remissioon, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifitseeritud Sharpi koguskoor

JSN - Liigesepilu kitsenemine

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

ACR - ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumid

Kõik efektiivsuse võrdlused vs. platseebo + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡p-väärtus < 0,05 vs. platseebo + MTX, kuid tulemusnäitaja oli uuriv (statistilisi teste ei tehtud ning seetõttu ei ole seda kontrollitud mitmesuse suhtes)

COVID-19

Kliiniline efektiivsus

RECOVERY (*randomised evaluation of COVID-19 therapy*, COVID-19 ravi randomiseeritud hindamine) koostöörühma uuring COVID-19 diagnoosiga hospitaliseeritud täiskasvanutel

RECOVERY oli Ühendkuningriigis läbi viidud suur randomiseeritud kontrollitud avatud mitmekeskuseline platvormuuring, mis hindas potentsiaalsete ravivõimaluste efektiivsust ja ohutust raske COVID-19-ga hospitaliseeritud täiskasvanud patsientidel. Kõik sobivad patsiendid said tavaravi ja läbisid esmase (põhilise) randomiseerimise. Uuringusse sobivatel patsientidel oli kliiniliselt kahtlustatav või laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon ning puudusid meditsiinilised vastunäidustused ükskõik millisele ravile. Progresseeruva COVID-19 kliiniliste ilmingutega (määratleti kui hapniku saturatsiooni < 92% ruumiõhu hingamisel või hapnikravi saamist ja CRV sisaldust ≥ 75 mg/l) patsiendid olid sobivad teiseks randomiseerimiseks, et saada kas intravenooset totsilizumabi või ainult tavaravi.

Efektiivsusanalüüsid tehti ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis, kuhu kuulus 4116 patsienti, kellest 2022 randomiseeriti totsilizumabi + tavaravi rühma ja 2094 ainult tavaravi rühma. ITT populatsiooni uuringueelsed demograafilised andmed ja haigustunnused olid ravirühmade vahel hästi tasakaalus. Osalejate keskmine vanus oli 63,6 aastat (standardhälve [SD] 13,6 aastat). Patsientide hulgas olid ülekaalus mehed (67%) ja euroopiidse rassi esindajad (76%). CRV sisalduse mediaan (vahemik) oli 143 mg/l (75...982).

Uuringu alguses ei saanud 0,2% (n = 9) patsientidest lisahapnikku, 45% patsientidest vajasis väikese pealevooluga hapnikku, 41% mitteinvasiivset ventilatsiooni või suure pealevooluga hapnikku ja 14% invasiivset mehaanilist ventilatsiooni; 82% puhul teatati süsteemsete kortikosteroidide saamisest

(määratleti kui patsiente, kes alustasid ravi süsteemsete kortikosteroididega kas enne randomiseerimist või selle ajal). Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid suhkurtõbi (28,4%), südamehaigus (22,6%) ja krooniline kopsuhaigus (23,3%).

Esmane tulemusnäitaja oli aeg surmani 28 päeva jooksul. Totsilizumabi + tavaravi rühma ainult tavaravi rühmaga võrdlev riskitiheduste suhe oli 0,85 (95% CI: 0,76...0,94), mis on statistiliselt oluline tulemus ($p = 0,0028$). 28. päevaks suremise tõenäosus oli hinnanguliselt 30,7% ja 34,9% vastavalt totsilizumabi ja tavaravi rühmades. Riski erinevus oli hinnanguliselt -4,1% (95% CI: -7,0%...-1,3%), mis on kooskõlas esmase analüüsiga. Riskitiheduste suhe uuringu alguses süsteemseid kortikosteroidide saanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas oli 0,79 (95% CI: 0,70...0,89) ja uuringu alguses süsteemseid kortikosteroidide mittesaanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas 1,16 (95% CI: 0,91...1,48).

Haiglast väljakirjutamiseni kulunud aja mediaan oli 19 päeva totsilizumabi + tavaravi rühmas ja > 28 päeva tavaravi rühmas (riskitiheduste suhe [95% CI] = 1,22 [1,12...1,33]).

Patsientide seas, kes ei vajanud uuringu alguses invasiivset mehaanilist ventilatsiooni, oli 28. päevaks mehaanilist ventilatsiooni vajanud või surnud patsientide osakaal totsilizumabi + tavaravi rühmas 35% (619/1754) ja ainult tavaravi rühmas 42% (754/1800) (riskide suhe [95% CI] = 0,84, [0,77...0,92] $p < 0,0001$).

sJIAga lapsed

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust aktiivse sJIA ravis hinnati 12-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud, kahe paralleelse rühmaga uuringus. Uuringusse kaasatud patsientidel oli haigus kestnud kokku vähemalt 6 kuud ning neil esines aktiivne haigus, kuid ei esinenud haiguse ägenemist, mis vajakuks kortikosteroidi kasutamist annustes üle 0,5 mg/kg prednisooni ekvivalenti. Ravimi efektiivsust makrofaagide aktivatsiooni sündroomi (MAS) ravis ei ole uuritud.

Patsiendid (MTXiga ravitud või mitte) randomiseeriti (totsilizumab:platseebo = 2 : 1) ühte kahest ravirühmast. 75 patsienti said totsilizumabi infusioone iga kahe nädala järel annuses 8 mg/kg kehakaalu ≥ 30 kg või 12 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul ning 37 patsienti määrati saama platseebo infusioone iga kahe nädala järel. Patsientidel, kes saavutasid JIA ACR 70 ravivastuse, oli lubatud kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine alates kuuendast nädalast. Pärast 12 nädalat või haiguse halvenemise tõttu ravi lõpetamise ajal said patsiendid avatud faasis ravi kehakaalu järgi valitud annusega.

Kliiniline ravivastus

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines 12. nädalal JIA ACR määra (JIA ACR 30 ravivastuse) vähemalt 30% paranemine ja puudus palavik (eelneva 7 päeva jooksul ei olnud kehatemperatuuri näit olnud $\geq 37,5$ °C). Selle tulemusnäitaja saavutas kaheksakümmend viis protsenti (64/75) totsilizumabiga ravitud patsientidest ja 24,3% (9/37) platseebot saanud patsientidest. Need protsendid erinesid väga olulisel määral ($p < 0,0001$).

Tabelis 8 on toodud JIA ACR 30, 50, 70 ja 90 ravivastuse saavutanud patsientide protsent.

Tabel 8. JIA ACR ravivastuse määrad 12. nädalal (patsientide %)

Ravivastuse määr	Totsilizumab n = 75	Platseebo n = 37
JIA ACR 30	90,7% ¹	24,3%
JIA ACR 50	85,3% ¹	10,8%
JIA ACR 70	70,7% ¹	8,1%
JIA ACR 90	37,3% ¹	5,4%

¹ $p < 0,0001$, totsilizumab vs. platseebo

Süsteemsed toimed

Totsilizumabiga ravitud patsientidest 85%, kellel oli uuringueelselt esinenud sJIAst tingitud palavik, olid 12. nädalal ilma palavikuta (eelneva 14 päeva jooksul ei olnud kehatemperatuuri näit olnud $\geq 37,5$ °C); vastav näitaja platseebot saanud patsientidel oli 21% ($p < 0,0001$).

Kohandatud keskmine muutus valu visuaalanaloogskaalal (VAS) pärast 12 nädalat kestnud ravi totsilizumabiga oli langus 41 punkti võrra skaalal 0...100; platseebot saanud patsientidel täheldati 1-punktilist langust ($p < 0,0001$).

Kortikosteroidi annuse järkjärguline vähendamine

Kortikosteroidi annuse vähendamine oli lubatud JIA ACR 70 ravivastuse saavutanud patsientidel. Kortikosteroidi annuse vähendamine vähemalt 20% võrra osutus võimalikuks seitsmeteistkümmel (24%) totsilizumabiga ravitud patsiendil ja ühel (3%) platseebot saanud patsiendil ning sellele ei järgnenud JIA ACR 30 halvenemist või süsteemsete sümptomite teket kuni 12. nädalani ($p = 0,028$). Kortikosteroidide annuse vähendamine jätkus, 44. nädalal oli suukaudsete kortikosteroidide kasutamise lõpetanud 44 patsienti, säilitades samal ajal JIA ACR ravivastused.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

12. nädalal oli totsilizumabiga ravitud patsientide protsent, kes saavutasid lapsea tervise hindamise küsimustiku – puude indeksi (*Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index*) minimaalse kliiniliselt olulise paranemise (mida defineeriti kui individuaalse koguskoori langust $\geq 0,13$), oluliselt suurem kui platseebot saanud patsientidel – 77% vs. 19% ($p < 0,0001$).

Laboratoorsed näitajad

Viiekümnel totsilizumabiga ravitud patsiendil 75-st (67%) oli uuringueelselt hemoglobiinisaldus madalam normivahemiku alampiirist. 80%-l (40 patsiendil) nimetatud patsientidest oli 12. nädalal hemoglobiinitase jõudnud normivahemiku piiridesse; sama täheldati 7%-l (2 patsiendil) 29-st platseebot saanud patsiendist ($p < 0,0001$).

pJIAga lapsed

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust hinnati kolmeosalises uuringus WA19977, kaasa arvatud avatud jätku-uuringus aktiivse pJIAga lastel. Esimene osa oli 16-nädalane aktiivse totsilizumabi ravi sissejuhatav periood ($n = 188$), millele järgnes teine osa ehk 24-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebot-kontrollitud periood ($n = 163$) ning millele omakorda järgnes kolmas osa ehk 64-nädalane avatud periood. Esimeses osas said sobivad patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg totsilizumabi annuses 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (4 annust). Patsiendid kehakaaluga < 30 kg randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama totsilizumabi annuses 8 mg/kg või 10 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (4 annust). Patsiendid, kes lõpetasid uuringu esimese osa ja saavutasid 16. nädalaks uuringu algusega võrreldes vähemalt JIA ACR 30 ravivastuse, olid sobilikud alustama uuringu pimendatud perioodi (teine osa). Teises osas randomiseeriti patsiendid vahekorras 1 : 1 saama totsilizumabi (sama annust nagu esimeses osas) või platseebot ning patsiendid stratifitseeriti samaaegse MTXi või kortikosteroidide kasutamise järgi. Iga patsient jätkas uuringu teist osa kuni 40. nädalani või kuni täitis JIA ACR 30 haiguse ägenemise kriteeriumid (võrreldes 16. nädalaga) ja oli sobilik saama ravi totsilizumabiga (esimese osaga samas annuses).

Kliiniline ravivastus

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines 40. nädalal JIA ACR 30 ägenemine võrreldes 16. nädalaga. Haiguse ägenemine tekkis neljakümne kaheksal protsendil (48,1%; 39/81) platseebot saanud patsientidest võrreldes 25,6%-ga (21/82) totsilizumabiga ravi saanud patsientidel. Need tulemused olid statistiliselt olulisel määral erinevad ($p = 0,0024$).

Uuringu esimese osa lõppedes oli JIA ACR 30/50/70/90 ravivastuse määr vastavalt 89,4%, 83,0%, 62,2% ja 26,1%.

Uuringu pimendatud faasi (teise osa) jooksul 40. nädalaks JIA ACR 30, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent (uuringu algusega võrreldes) on toodud tabelis 9. Selle statistilise

analüüsi puhul loeti ravile mittereageerinuteks patsiendid, kellel tekkis uuringu teise osa jooksul ägenemine (ja läksid üle totalsilizumabi ravile) või kes katkestasid uuringu osalemise. JIA ACR ravivastuste täiendav analüüs, mis hindas 40. nädalal täheldatud andmeid ägenemistest hoolimata, näitas, et 40. nädalaks oli JIA ACR 30 või kõrgema astme ravivastuse saavutanud 95,1% pidevat totalsilizumabiga ravi saanud patsientidest.

Tabel 9. JIA ACR ravivastuse määrad 40. nädalal uuringu algusega võrreldes (patsientide protsent)

Ravivastuse määr	Totsilizumab n = 82	Platseebo n = 81
ACR 30	74,4%*	54,3%*
ACR 50	73,2%*	51,9%*
ACR 70	64,6%*	42,0%*

* p < 0,01, totalsilizumab vs. platseebo

Haigusest haaratud liigeste arv vähenes oluliselt uuringu algusega võrreldes totalsilizumabi saavatel patsientidel platseeboga võrreldes (kohandatud keskmised muutused -14,3 vs. -11,4, p = 0,0435). Arsti üldhinnang haiguse aktiivsusele, mida mõõdeti 0...100 mm skaalal, näitas haiguse aktiivsuse suuremat vähenemist totalsilizumabi kui platseebo puhul (kohandatud keskmised muutused -45,2 mm vs. -35,2 mm, p = 0,0031).

Kohandatud keskmine muutus valu visuaalanaloogskaalal (VAS) pärast 40 nädalat kestnud ravi totalsilizumabiga oli 32,4 mm 0...100 mm skaalal võrreldes langusega 22,3 mm platseebot saanud patsientide puhul (statistiliselt väga oluline; p = 0,0076).

ACR ravivastuse määrad olid arvuliselt väiksemad eelnevalt bioloogilist ravi saanud patsientidel, nagu on näidatud tabelis 10 allpool.

Tabel 10. JIA ACR 30 ägenemisega patsientide arv ja osakaal ning JIA ACR 30/50/70/90 ravivastusega patsientide osakaal 40. nädalal eelneva bioloogilise ravi järgi (ITT populatsioon – II uuringuosa)

Bioloogiline ravi	Platseebo		Kõik TCZ	
	Jah (n = 23)	Ei (n = 58)	Jah (n = 27)	Ei (n = 55)
JIA ACR 30 ägenemine	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR 30 ravivastus	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR 50 ravivastus	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR 70 ravivastus	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR 90 ravivastus	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

TCZ = totalsilizumab

Totsilizumabi saama randomiseeritud patsientide seas esines vähem ACR 30 ägenemisi ja oli kõrgem ACR ravivastuste üldine määr kui platseebot saanud patsientidel, vaatamata eelnevale bioloogilisele ravile.

CRS

Totsilizumabi efektiivsust CRSi ravis on hinnatud CAR T-rakkude ravimitega (tisagenlekleutseel ja aksikabtagentsiloutseel) hematoloogiliste kasvaja korral läbi viidud kliiniliste uuringute andmete retrospektiivses analüüsis. Hinnatavaid patsiente oli raske või eluohtliku CRSi tõttu ravitud totsilizumabi intravenoosse annusega 8 mg/kg (12 mg/kg patsientidel kehakaaluga < 30 kg) koos kortikosteroidide suurte annustega või ilma. Analüüsi kaasati üksnes CRSi esimene episood. Tisagenlekleutseeli kohordis hõlmas efektiivsuse hindamise populatsioon 28 meest ja 23 naist (kokku 51 patsienti) mediaanvanusega 17 aastat (vahemik 3...68 aastat). Mediaanaeg CRSi algusest kuni totsilizumabi esimese annuseni oli kolm päeva (vahemik 0...18 päeva). CRSi lahenemine oli määratletud kui palaviku ja vasopressoorse ravi vajaduse puudumine vähemalt 24 tunni vältel. Patsiendid loeti ravile reageerinuteks CRSi lahenedes 14 päeva jooksul pärast totsilizumabi esimest annust, kui kasutati maksimaalselt kaks annust, ning kui raviks ei kasutatud teisi ravimpreparaate peale totsilizumabi ja kortikosteroidide. Ravile reageeris 39 patsienti (76,5%; 95% CI: 62,5%...87,2%). Sõltumatus aksikabtagentsiloutseeli põhjustatud CRSi kohordis, mis hõlmas 15 patsienti (vanuses 9...75 aastat), oli ravile reageerimise määr 53%.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama totsilizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta CAR T-rakkude põhjustatud tsütokiini vabanemise sündroomi ravis.

COVID-19

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada totsilizumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

RAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 RAga patsienti, kellele manustati 1 tund kestva infusiooni teel 4 või 8 mg/kg totsilizumabi iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul või 162 mg totsilizumabi subkutaanselt kas üks kord nädalas või üle nädala 24 nädala jooksul.

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine $\pm$ SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h· μ g/ml, minimaalne kontsentratsioon ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml ja maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml. Akumulatsiooni suhe oli AUC ja $C_{\max}$ puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. $C_{\min}$ puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul toimuval mittelineaarsel kliirensil. Püsiseisund saavutati $C_{\max}$ puhul pärast esimest manustamist ning AUC ja $C_{\min}$ puhul vastavalt 8 ja 20 nädala pärast. Totsilizumabi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ suurenesid kehakaalu suurenemisel. Kehakaalu ≥ 100 kg puhul olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) püsiseisundi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ μ g·h/ml, $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml ja $226 \pm 50,3$ μ g/ml, mis on suuremad ülalkirjeldatud keskmistest ekspositsiooni väärtustest patsientidel (st kõikide kehakaalu väärtuste puhul). Totsilizumabi annuse-ravivastuse kõver lameneb suurema ekspositsiooni korral, mille tulemuseks on efektiivsuse väiksem suurenemine totsilizumabi kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid totsilizumabi annuseid infusiooni kohta (vt lõik 4.2).

COVID-19-ga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika iseloomustamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasi põhjal, mis hõlmas 380 täiskasvanud COVID-19-ga patsienti uuringust WA42380 (COVACTA) ja uuringust CA42481 (MARIPOSA), kus patsiendid said ühe totsilizumabi 8 mg/kg infusiooni või kaks infusiooni vähemalt 8-tunnise vahega. Totsilizumabi 8 mg/kg annuse puhul arvutati järgmised näitajad (prognoositud keskmine $\pm$ SD): kontsentratsioonikõvera alune pindala 28 päeva jooksul (AUC_{0...28}) = $18\,312 (5184)$ h· μ g/ml, kontsentratsioon 28. päeval ($C_{28, \text{päev}}$) = $0,934 (1,93)$ μ g/ml ja maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) = $154 (34,9)$ μ g/ml. Pärast totsilizumabi kahe 8 mg/kg annuse manustamist 8-tunnise vahega olid AUC_{0...28}, $C_{28, \text{päev}}$ ja $C_{\max}$

väärtused (prognoositud keskmine $\pm$ SD) vastavalt 42 240 (11 520) h $\times$ μ g/ml, 8,94 (8,5) μ g/ml ja 296 (64,7) μ g/ml.

Jaotumine

RAga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 3,72 l ja perifeerne jaotusruumala 3,35 l, mille tulemusena oli püsiseisundi jaotusruumala 7,07 l.

Täiskasvanud COVID-19-ga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 4,52 l ja perifeerne jaotusruumala 4,23 l, mille tulemusena oli tasakaaluseisundi jaotusruumala 8,75 l.

Eritumine

Intravenoosse manustamise järgselt on totsilizumabi eliminatsioon vereringest kahefaasiline (lineaarne kliirens ja kontsentratsioonist sõltuv mittelineaarne kliirens). RAga patsientidel oli lineaarne kliirens 9,5 ml/h. Täiskasvanud COVID-19-ga patsientidel oli lineaarne kliirens uuringueelse ordinaalskaala kategooriaga 3 patsientidel (OS 3, lisahapnikku vajavad patsiendid) 17,6 ml/h, uuringueelse OS 4-ga patsientidel (suure pealevooluga hapnikku või mitteinvasiivset ventilatsiooni vajavad patsiendid) 22,5 ml/h, uuringueelse OS 5-ga patsientidel (mehaanilist ventilatsiooni vajavad patsiendid) 29 ml/h ja uuringueelse OS 6-ga patsientidel (kehavälist membraanoksügenatsiooni [ECMO] või mehaanilist ventilatsiooni ja täiendavat organotoetust vajavad patsiendid) 35,4 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

RAga patsientidel oli totsilizumabi $t_{1/2}$ kontsentratsioonist sõltuv. Püsiseisundis vähenes 8 mg/kg manustamisel iga 4 nädala järel efektiivne $t_{1/2}$ koos kontsentratsiooniga manustamisintervalli vahemiku 18. päevast 6. päevani.

COVID-19-ga patsientidel oli ravimi kontsentratsioon seerumis mittemääratav keskmiselt 35 päeva pärast ühte totsilizumabi 8 mg/kg intravenoosset infusiooni.

Lineaarsus

Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad ei muutunud aja jooksul. Iga nelja nädala järel manustatud 4 ja 8 mg/kg annuste puhul täheldati AUC ja C_{min} enam kui annusega proportsionaalset suurenemist. C_{max} suurenes proportsionaalselt annusega. Püsiseisundis olid AUC ja C_{min} väärtused 3,2 ja 30 korda suuremad 8 mg/kg kui 4 mg/kg annuse puhul.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ei ole uuritud neerukahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilisesse analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens Cockcroft-Gaulti põhjal < 80 ml/min ja ≥ 50 ml/min) ei mõjutanud totsilizumabi farmakokineetikat.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides RA ja COVID-19-ga patsientidel ei ilmnenud vanuse, soo ega etnilise päritolu mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

COVID-19-ga patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused kinnitasid, et kehakaal ja haiguse raskus on mõlemad kaasmuutujad, millel on oluline mõju totsilizumabi lineaarsele kliirensile.

sJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika määramiseks kasutati andmebaasi populatsioonifarmakokineetilist analüüsi. Andmebaas hõlmas 140 sJIAga patsienti, kes said raviks 8 mg/kg intravenoosselt iga

2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga < 30 kg), 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 10 päeva või 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Tabel 11. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast intravenooset manustamist sJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	8 mg/kg iga 2 nädala järel patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg	12 mg/kg iga 2 nädala järel patsientidel kehakaaluga alla 30 kg
$C_{\max}$ (µg/ml)	256 $\pm$ 60,8	274 $\pm$ 63,8
C_{trough} (µg/ml)	69,7 $\pm$ 29,1	68,4 $\pm$ 30,0
C_{keskmine} (µg/ml)	119 $\pm$ 36,0	123 $\pm$ 36,0
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,42	1,37
Akumulatsiooni C_{trough}	3,20	3,41
Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 nädalat intravenoosete raviskeemide puhul

Pärast intravenooset manustamist saavutati tasakaalukontsentratsiooni seisund ligikaudu 90% ulatuses 8. nädalaks nii 12 mg/kg (kehakaalu < 30 kg puhul) kui 8 mg/kg iga 2 nädala järel (kehakaalu ≥ 30 kg puhul) manustatavate raviskeemide puhul.

sJIAga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 1,87 l ja perifeerne jaotusruumala 2,14 l, mille tulemusena oli jaotusruumala püsikontsentratsiooni seisundis 4,01 l. Populatsioonifarmakokineetilises analüüsis parameetrina hinnatud lineaarne kliirens oli 5,7 ml/h.

sJIAga patsientidel on 12. nädalal totsilizumabi poolväärtusaeg kuni 16 päeva kahe kehakaalu kategooria puhul (8 mg/kg kehakaalu ≥ 30 kg või 12 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul).

pJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetikat pJIAga patsientidel iseloomustas populatsioonifarmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 237 patsienti, kes said raviks 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg) või 162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Tabel 12. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast intravenoosset manustamist pJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	8 mg/kg iga 4 nädala järel patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg	10 mg/kg iga 4 nädala järel patsientidel kehakaaluga alla 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{keskmine} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,04	1,01
Akumulatsiooni C_{trough}	2,22	1,43
Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 nädalat intravenoossete raviskeemide puhul

Pärast intravenoosset manustamist saavutati tasakaalukontsentratsiooni seisund ligikaudu 90% ulatuses 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaalu < 30 kg puhul) ja 16. nädalaks 8 mg/kg annuse (kehakaalu ≥ 30 kg puhul) kasutamisel.

pJIAga patsientidel on totsilizumabi poolväärtusaeg kuni 16 päeva kahe kehakaalu kategooria puhul (8 mg/kg kehakaalu ≥ 30 kg või 10 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul) püsikontsentratsiooni seisundis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest IgG1 monoklonaalsetel antikehadel ei arvata olevat seost kartsinogeenset potentsiaali.

Olemasolevad mittekliinilised andmed näitasid IL-6 toimet pahaloormuliste kasvaja progressioonile ja apoptoosi resistentsusele erinevate vähivormide suhtes. Need andmed ei näita vähi tekke ja progresseerumise riski ravi ajal totsilizumabiga. Lisaks ei täheldatud proliferatiivseid muutusi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus makaakidel või IL-6 vaegusega hiirtel.

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita mõju fertiilsusele ravi ajal totsilizumabiga. Makaakidega läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus ei täheldatud toimet endokriin- ja reproduktiivse süsteemi elunditele, samuti ei muutunud IL-6 vaegusega hiirtel reproduktsioonivõime. Totsilizumabi manustamisel makaakidele gestatsiooni alguses ei täheldatud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele või embrüo/loote arengule. Kuid kõrge süsteemse ekspositsiooni ($> 100 \times$ inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/ööpäevas suure annuse rühmas täheldati platseebo ja teiste väiksema annuse rühmadega võrreldes abortide ja embrüo/loote suremuse vähest suurenemist. Kuigi IL-6 ei tundu olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost totsilizumabiga.

Ravi hiire analoogiga ei olnud noortele hiirtele toksiline. Eriti ei tekkinud skeleti kasvu, immuunfunktsiooni ja sugulise küpsemise häireid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Dinaatriumfosfaatdodekahüdraat (pH reguleerimiseks)
Naatriumdiveisinikfosfaatdihüdraat (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat

Lahjendatud preparaat
Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on valmis infusioonilahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 30 °C ja kuni 2 nädalat külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaale külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal(id) välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

RoActemra on (butüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 4 ml, 10 ml või 20 ml kontsentraati. Pakendis on 1 või 4 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahjendamisjuhised enne manustamist
Parenteraalseid ravimeid peab enne manustamist visuaalselt kontrollima võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Lahjendada tohib ainult lahuseid, mis on selged kuni opalestseeruvad, värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi. Preparaadi ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Täiskasvanud RA, CRSi (≥ 30 kg) ja COVID-19-ga patsiendid
Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentraati (0,4 ml/kg) ja viige see 100 ml

infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Lapsed

sJIA, pJIA ja CRSiga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentraati (**0,4 ml/kg**) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

sJIA ja CRSiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentraati (**0,6 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

pJIAga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentraati (**0,5 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendatud RoActemra on kokkusobiv polüvinüülkloriidist (PVC), polüetüleenist (PE), polüpropüleenist (PP) intravenoosse infusiooni kottidega.

RoActemra on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/492/001
EU/1/08/492/002
EU/1/08/492/003
EU/1/08/492/004
EU/1/08/492/005
EU/1/08/492/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 162 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi 0,9 ml-s.

Tosilizumab on rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) tüüpi monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 162 mg/0,9 ml süstel sisaldab 0,18 mg (0,2 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,5...6,5 ja osmolaalsus 200...372 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

RoActemra kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud

- raske, aktiivse ja progresseeruva RA raviks täiskasvanutel, keda ei ole varem MTXiga ravitud.
- mõõduka kuni raske aktiivse RA raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust või kes ei talunud eelnevat ravi ühe või enama haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR) või tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistiga.

Nendel patsientidel võib RoActemra't kasutada monoteraapiana MTXi talumatuse puhul või kui MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

On tõestatud, et RoActemra kombinatsioonis MTXiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (sJIA)

RoActemra on näidustatud aktiivse sJIA raviks 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel. RoActemra't võib kasutada monoteraapiana (kui esineb MTXi talumatus või ravi MTXiga on sobimatu) või kombinatsioonis MTXiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

RoActemra kombinatsioonis MTXiga on näidustatud pJIA (reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust MTXi eelneval kasutamisel. RoActemra't võib manustada monoteraapiana, kui esineb MTXi talumatus või MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

Hiidrakuline arteriit (GCA)

RoActemra on näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Totsilizumabi subkutaanset ravimvormi manustatakse ühekordselt kasutatava nõelakaitsega varustatud süstliga. Ravi peab alustama RA, sJIA, pJIA ja/või hiidrakulise arteriidi (*giant cell arteritis*, GCA) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Esimese süste peab tegema vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsient või lapsevanem/eestkostja tohib seda ravimpreparaati süstida ainult juhul, kui arst selle sobivaks hindab ja patsient või lapsevanem/eestkostja nõustub vajaduse korral tehtava meditsiinilise jälgimisega ning on omandanud õige süstimistehnika.

Patsiendid, kes lähevad totsilizumabi intravenoosselt ravilt üle ravimi subkutaansele manustamisele, peavad esimese subkutaanse annuse manustama järgmise intravenoosse annuse manustamiseks ettenähtud ajal vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Kõikidele RoActemra'ga ravi saavatele patsientidele peab andma patsiendi kaardi.

Tuleb hinnata patsiendi või tema lapsevanema/hooldaja sobivust ravimit ise kodus subkutaanselt süstima ning patsiente või nende lapsevanemaid/hooldajaid tuleb juhendada enne uue annuse manustamist, et allergilise reaktsiooni sümptomitest tuleb teavitada arsti. Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomite ilmnemisel vajavad patsiendid kohest arstiabi (vt lõik 4.4).

Annustamine

RAga patsiendid

Soovitav annus on 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas.

Patsientide totsilizumabi intravenoosselt ravimvormilt totsilizumabi subkutaansele fikseeritud annust sisaldavale ravimvormile üleviimise kohta on andmeid piiratud hulgal. Järgida tuleb ravimi üks kord nädalas manustamisskeemi.

Intravenoosselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile üleminekul peab esimese subkutaanse annuse manustama järgmise ettenähtud intravenoosse annuse asemel vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all.

GCAga patsiendid

Soovitav annus on 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas kombinatsioonis vähenevates annustes glükokortikoidraviga. Pärast glükokortikoidide ärajätmist võib seda ravimpreparaati kasutada üksinda. Totsilizumabi monoteeraapiat ei tohi kasutada ägenemiste korral (vt lõik 4.4).

GCA kroonilise olemuse tõttu peab üle 52 nädala kestev ravi tuginema haiguse aktiivsusele, arsti äranägemisele ja patsiendi valikule.

RA ja GCAga patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
$> 1...3 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava(te) HMRI(de) (RA) või immunomoduleerivate ravimite (GCA) annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides vähendada totsilizumabi manustamise sagedust üle nädala manustatavate süsteteni või katkestada ravi kunialaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) väärtuste normaliseerumiseni. Alustada ravi uuesti üks kord nädalas või üle nädala manustatavate süstetega, nagu kliiniliselt näidustatud.
$> 3...5 \times$ ULN	Katkestada ravi, kuni väärtused on $< 3 \times$ ULN, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste $> 1...3 \times$ ULN puhul. Püsiva suurenemise korral $> 3 \times$ ULN (kinnitatud korduva määramisega, vt lõik 4.4) ravi lõpetada.
$> 5 \times$ ULN	Lõpetada ravi.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/l$.

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/l$)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb $> 1 \times 10^9/l$, alustada ravi uuesti, süstides ravimit üle nädala, ja suurendada manustamise sagedust üks kord nädalas manustatavate süsteteni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
ANC $< 0,5$	Lõpetada ravi.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Tegevus
50...100	Katkestada totalsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, alustada ravi uuesti, süstides ravimit üle nädala, ja suurendada manustamise sagedust üks kord nädalas manustatavate süsteteni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
< 50	Lõpetada ravi.

RAga ja GCAga patsiendid

Unustatud annus

Kui patsient unustab teha totalsilizumabi iganädalase subkutaanse süste 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta unustatud annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsient unustab teha totalsilizumabi üle nädala manustatava subkutaanse süste 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta unustatud annuse manustama kohe ja järgmise annuse selle manustamiseks ettenähtud päeval.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole totalsilizumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel peab hoolikalt jälgima neerufunktsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole totalsilizumabi kasutamist uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole seetõttu võimalik anda.

Lapsed

Totsilizumabi subkutaanse ravimvormi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni alla 1 aasta vanuseni ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Annuse muutus peab põhinema ainult patsiendi kehakaalu järjekindlal muutusel aja jooksul.

Totsilizumabi võib kasutada üksinda või kombinatsioonis MTXiga.

sJIAga patsiendid

Soovitatav annus üle 1-aastastele patsientidele on 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas patsientidele, kes kaaluvad 30 kg või enam, või 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel patsientidele, kes kaaluvad vähem kui 30 kg.

Totsilizumabi subkutaanseks manustamiseks peab patsiendi kehakaal olema vähemalt 10 kg.

pJIAga patsiendid

Soovitatav annus üle 2-aastastele patsientidele on 162 mg subkutaanne manustamine iga 2 nädala järel patsientide puhul, kes kaaluvad 30 kg või enam, või 162 mg subkutaanne manustamine iga 3 nädala järel patsientide puhul, kes kaaluvad vähem kui 30 kg.

sJIA ja pJIAga patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu

Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava MTXi ja/või teiste ravimpreparaatide annust muuta või ravi lõpetada ning totalsilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise olukorra hindamiseni. Kuna sJIA või pJIA korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab otsus katkestada ravi totalsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
$> 1...3 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires katkestada totalsilizumabi kasutamine kuni ALATi/ASATi väärtuste normaliseerumiseni.
$> 3...5 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totalsilizumabi manustamine kuni väärtused on $< 3 \times \text{ULN}$ ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste $> 1...3 \times \text{ULN}$ puhul.
$> 5 \times \text{ULN}$	Lõpetada totalsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/\text{l}$)	Tegevus
$\text{ANC} > 1$	Jätkata sama annuse kasutamist.
$\text{ANC } 0,5...1$	Katkestada totalsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb $> 1 \times 10^9/\text{l}$, alustada ravi uuesti.
$\text{ANC} < 0,5$	Lõpetada totalsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, alustada ravi uuesti.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

sJIA või pJIAga patsientidel ei ole uuritud totsilizumabi annustamissageduse muutmist laboratoorsete kõrvalekallete tõttu.

Totsilizumabi subkutaanse ravimvormi ohutus ja efektiivsus lastel muude haiguste kui sJIA või pJIA puhul ei ole tõestatud.

Intravenoosse ravimvormi kättesaadavad andmed näitavad, et kliinilist paranemist täheldatakse 12 nädala jooksul pärast ravi alustamist totsilizumabiga. Patsientidel, kellel sellises ajavahemikus paranemise ilminguid ei esine, peab hoolikalt kaaluma ravi jätkamist.

Vahelejäänud annus

Kui sJIAga patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne üks kord nädalas manustatav süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, tuleb unustatud annus manustada järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne iga 2 nädala järel manustatav süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, tuleb unustatud annus manustada kohe ja järgmine annus selleks ettenähtud päeval.

Kui pJIAga patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, tuleb annus manustada niipea kui meelde tuleb ning järgmine annus manustada tavalisel ettenähtud ajal. Kui patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas rohkem kui 7 päeva või ta ei ole kindel, millal ravimit süstida, tuleb helistada arstile või apteekrile.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on subkutaanseks manustamiseks.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid seda ravimpreparaati ise süstida, kui nad on arsti hinnangul sobilikud seda tegema. Kogu süstli sisu (0,9 ml) tuleb manustada subkutaanse süstena. Soovitavaid süstekohti (kõhu-, reie- ja õlavarrepiirkond) tuleb vahetada ning ravimit ei tohi kunagi süstida sünnimärkide ja armide piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumiga, punetav, kõva või ei ole intaktne.

Süstlit ei tohi loksutada.

Süstlis sisalduva RoActemra manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

RoActemra subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

RoActemra subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud manustamiseks sJIA diagnoosiga lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kõik näidustused

Infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, kaasa arvatud totsilizumabi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Ravi ei tohi alustada ägeda infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3). Totsilizumabi manustamise peab katkestama juhul, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui infektsioon on saadud kontrolli alla (vt lõik 4.8). Ettevaatlik peab olema juhul, kui selle ravimpreparaadi kasutamist kaalutakse patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv või krooniline infektsioon või kes põevad haigust (nt divertikuliit, diabeet ja interstitsiaalne kopsuhaigus), mis võib soodustada infektsioonide teket.

Patsientidel, kes saavad immunosupressante nagu totsilizumab, on tähtis tõsise infektsiooni õigeaegne avastamine, sest ägeda faasi reaktantide pärssimise tõttu võivad väheneda ägeda infektsiooni nähud ja sümptomid. Totsilizumabi toimet C-reaktiivsele valgule (CRV), neutrofiilidele ja infektsiooninähtudele peab arvesse võtma siis, kui hinnatakse võimaliku infektsiooni esinemist. Patsiente (kelle hulka kuuluvad väiksemad sJIA või pJIA diagnoosiga lapsed, kes ei pruugi olla võimelised oma sümptomeid kirjeldama) ja sJIA või pJIAga patsientide lapsevanemaid/eestkostjaid tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust arstiga, kui tekivad infektsioonile viitavad sümptomid, et tagada nende kiire hindamine ja sobiv ravi.

Tuberkuloos

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb kõikidele patsientidele enne totsilizumabiga ravi alustamist teha latentse tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele peab enne ravi alustamist määrama standardse antimükobakteriaalse ravi. Arstid peavad meeles pidama, et tuberkuliini nahatest ja verest tehtav gamma-interferooni test võivad anda valenegatiivse tulemuse, eriti raskesti haigetel ja immuunkomprimeeritud patsientidel.

Patsiente ja sJIA või pJIAga patsientide lapsevanemaid/hooldajaid tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui neil tekivad selle ravimpreparaadi kasutamise ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv kõha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

RA bioloogiliste ravimite kasutamisel on kirjeldatud viiruste (nt B-hepatiidi viiruse) reaktiveerumist. Totsilizumabi kliinilistes uuringutes ei saanud osaleda patsiendid, kellel oli hepatiidi test positiivne.

Divertikuliidi komplikatsioonid

Totsilizumabiga ravi saavatel patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud perforatsiooni juhtusid divertikuliidi komplikatsioonidena (vt lõik 4.8). Seda ravimpreparaati tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis soolehaavand või divertikuliit. Kui patsiendil tekivad sümptomid, mis võivad viidata tüsistunud divertikuliidile, nagu kõhuvalu, verejooks ja/või ebaselge põhjusega sooletegevuse muutus koos palavikuga, peab teda koheselt uurima, et avastada varakult divertikuliit, mis võib olla seotud seedetrakti perforatsiooni tekkega.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totsilizumabiga seoses on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt lõppeda surmaga patsientidel, kellel

on eelneva ravi ajal totalsilizumabiga esinenud ülitundlikkusreaktsioone hoolimata premedikatsiooniks manustatud steroididest ja antihistamiinikumidest. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel peab totalsilizumabi manustamise kohe katkestama, alustama sobivat ravi ja lõpetama ravi püsivalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

Ravi totalsilizumabiga, eriti kui seda manustatakse koos MTXiga, võib olla seotud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega, seetõttu peab olema ettevaatlik, kui kaalutakse aktiivse maksahaiguse või maksakahjustusega patsientide ravimist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hepatotoksilisus

Totsilizumabi kasutamisel on sageli kirjeldatud maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduvat või vahelduvat kerget ja möödukat suurenemist (vt lõik 4.8). Nende muutuste suurenenud esinemissagedust täheldati totalsilizumabi kasutamisel kombinatsioonis ravimpreparaatidega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt MTX). Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda muude maksafunktsiooni testide teostamist (sh bilirubiini määramist).

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud tõsise maksakahjustuse, sealhulgas ägeda maksapuudulikkuse, hepatiidi ja ikteruse teket (vt lõik 4.8). Raske maksakahjustus tekkis vahemikus 2 nädalat kuni rohkem kui 5 aastat pärast ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Ettevaatlik peab olema kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on ALATi või ASATi aktiivsus $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ravieelsed ALATi või ASATi väärtused $> 5 \times \text{ULN}$.

RA, GCA, pJIA ja sJIAga patsientidel tuleb ALATi/ASATi aktiivsust kontrollida iga 4...8 nädala järel esimesel kuuel ravikuul ning seejärel iga 12 nädala järel. Maksa aminotransferaaside aktiivsusel põhinevad annuse muutmise, sealhulgas totalsilizumabiga ravi lõpetamise soovitused vt lõik 4.2. Kui ALATi või ASATi aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilide ja trombotsüütide arvu vähenemine on tekkinud pärast ravi totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg kombinatsioonis MTXiga (vt lõik 4.8). Patsientidel, keda on eelnevalt ravitud TNF antagonistiga, võib esineda suurem risk neutropeenia tekkeks.

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totalsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/\text{l}$. Ettevaatlik peab olema kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on madal trombotsüütide arv (st trombotsüütide arv alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Ravi jätkamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel ilmneb $\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Raske neutropeeniaga võib kaasneda suurem risk tõsiste infektsioonide tekkeks, kuigi totalsilizumabi kliinilistes uuringutes ei ole seni ilmnenu kindlat seost neutrofiilide arvu languse ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel.

RA ja GCAGA patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu jälgida 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning seejärel vastavalt kliinilisele tavapraktikale. Neutrofiilide absoluutarvul ja trombotsüütide arvul põhinevad annuse muutmise soovitused vt lõik 4.2.

sJIA või pJIAga patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu kontrollida teise manustamise ajal ja seejärel kooskõlas hea kliinilise tavaga (vt lõik 4.2).

Lipiidi väärtused

Totsilizumabiga ravitud patsientidel on täheldatud lipiidide, sh üldkolesterooli, madala tihedusega lipoproteiini (*low-density lipoprotein*, LDL), kõrge tihedusega lipoproteiini (*high-density lipoprotein*, HDL) ja triglütseriidide sisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel ei täheldatud

aterogeensete näitajate tõusu ning üldkolesterooli tõus reageeris ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Kõikidel patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kohalikele ravijuhistele.

Neuroloogilised häired

Arstid peavad tähelepanu pöörama sümptomitele, mis võivad viidata esmasele kesknärvisüsteemi demüeliniseerivale haigusele. Selle tekkevõimalus totalsilizumabi kasutamisel on praegu teadmata.

Pahaloomulised kasvaja

RAga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks. See risk võib suurened immunomoduleerivate ravimite kasutamisel. Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata pahaloomuliste kasvajate võimalikku esinemissagedust pärast kokkupuudet totalsilizumabiga. Pikaajalised ohutusuurinud on käimas.

Vaktsinatsioonid

Selle ravimpreparaadiga samaaegselt ei tohi manustada elus- või elus nõrgestatud vaktsiine, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Randomiseeritud avatud uuringus olid totalsilizumabi ja MTXiga ravitud täiskasvanud RAga patsiendid võimelised nii 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kui teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiini manustamise järgselt saavutama efektiivse immuunvastuse, mis oli võrreldav ainult MTXi saanud patsientidel täheldatud immuunvastusega. Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele (eriti eakatele) patsientidele kõik vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele juhistele. Elusvaktsiinide manustamise ja ravi alustamise vaheline intervall peab olema kooskõlas kehtivate vaktsinatsioonijuhistega immunosupressiivsete ravimite kasutamise kohta.

Kardiovaskulaarne risk

RAga patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil peab osana tavaravist ohjama ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totalsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega RAga patsientidel. Seda ravimpreparaati ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

GCAGA patsiendid

Totsilizumabi monoterapiat ei tohi kasutada haiguse ägenemiste korral, kuna antud juhul ei ole efektiivsus tõestatud. Glükokortikoidide manustamisel peab lähtuma meditsiinilisest hinnangust ja ravijuhendist.

sJIAGA patsiendid

sJIAGA patsientidel võib tekkida makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS), mis on raske eluohtlik seisund. Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud totalsilizumabi kasutamist aktiivse MASi episoodi ajal.

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,18 mg polüsorbaat 80 igas 162 mg/0,9 ml süstlis, mis on võrdne 0,2 mg/ml-ga. Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Tuleb arvestada patsiendi teadaolevate allergiatega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Totsilizumabi 10 mg/kg ühekordse annuse manustamisel koos MTXiga annuses 10...25 mg üks kord nädalas ei olnud kliiniliselt olulist mõju MTXi ekspositsioonile.

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud MTXi, MSPVAde või kortikosteroidide toimet totalsilizumabi kliirensile RAga patsientidel. GCAGA patsientidel ei täheldatud kortikosteroidide kumulatiivse annuse mõju totalsilizumabi ekspositsioonile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsivad tsütokiinid, näiteks IL-6, mis stimuleerivad kroonilist põletikku. Seega võib tugevatoimelise tsütokiini inhibeeriva ravi, nagu totalsilizumabi kasutuselevõtmise järgselt CYP450 ekspressioon suurened.

In vitro uuringud inimese kultiveeritud hepatotsüütidega näitasid, et IL-6 põhjustas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 ekspressiooni vähenemist. Totalsilizumabi toime normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RAga patsientidel läbi viidud uuringus vähenes üks nädal pärast totalsilizumabi ühekordse annuse manustamist simvastatiini (CYP3A4) sisaldus 57%, tasemeni, mis oli sarnane või veidi suurem kui tervetel isikutel täheldatud.

Totalsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel peab jälgima individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon, deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, fenütoin, tsüklosporiin või bensodiasepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totalsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Totalsilizumabi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Ühes loomkatses on suure annuse kasutamisel ilmnenud iseenesliku aborti/embrüo-loote surma riski suurenemine (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas totalsilizumab eritub rinnapiima. Loomadel ei ole totalsilizumabi eritumist piima uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine RoActemra'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totalsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

RoActemra mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on saadud 4510-lt kliinilistes uuringutes totalsilizumabi saanud patsiendilt; enamus neist patsientidest osales täiskasvanute RA uuringutes (n = 4009) ning ülejäänud andmed on saadud GCA (n = 149), pJIA (n = 240) ja sJIA (n = 112) uuringutest. Nendel näidustustel on totalsilizumabi ohutusprofiil sarnane ja eristamatu.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit, peavalu, hüpertensioon ja ALATi aktiivsuse suurenemine.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid tõsised infektsioonid, divertikuliidi komplikatsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud totalsilizumabi kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus kõrvaltoime teatiste, kirjanduses avaldatud ja mittesekkuvatest uuringutest saadud juhtude põhjal ning need on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside (OSK) järgi. Vastavad esinemissageduse kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Totalsilizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooria koos eelisterminiga				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>	Divertikuliit		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenia, hüpo-fibrinogeneemia			
Immuun-süsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriin-süsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper-kolesteroleemia *		Hüper-triglütserideemia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa-kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa-puudulikkus

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooria koos eelisterminiga				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neeru-kivitõbi		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid			
Uuringud		Maksa amino-transferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

* Sisaldab väärtuste tõusu, mida on täheldatud osana rutiinsest laboratoorsest kontrollist (vt tekst allpool)

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

³ See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse järelevalve käigus, aga seda ei täheldatud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Esinemissageduse kategooria hinnati 95% usaldusvahemiku ülempiirina, mis arvutati kõigi kliinilistes uuringutes totalsilizumabiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (subkutaanne manustamine)

RAga patsiendid

Totsilizumabi subkutaanse manustamise ohutust RA korral hinnati topeltpimesdas kontrollitud mitmekeskuselises uuringus SC-I. SC-I oli samaväärsuse uuring, mis võrdles üks kord nädalas manustatud 162 mg ja intravenoosselt manustatud 8 mg/kg efektiivsust ja ohutust 1262-l RAGA patsiendil. Kõik patsiendid said foonravi mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Subkutaanselt manustatud totalsilizumabi ohutus ja immunogeensus olid kooskõlas intravenoosse totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ja ettenägematuid kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1). Subkutaanse ravi rühmas täheldati süstekoha reaktsioonide suuremat esinemissagedust kui platseebo subkutaansel manustamisel intravenoosse ravi rühmades.

Süstekoha reaktsioonid

Uuringu SC-I 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 10,1% (64/631) ja 2,4% (15/631) vastavalt totalsilizumabi ja platseebo (intravenoosse ravi rühmas) subkutaansel manustamisel üks kord nädalas. Süstekoha reaktsioonid (sh punetus, sügelus, valu ja verevalum) olid kerged kuni keskmise raskusega. Enamik taandus ilma igasuguse ravita ja ühegi reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada.

Immunogeensus

Uuringu SC-I uuriti 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 625 patsiendil, keda raviti totalsilizumabiga annuses 162 mg üks kord nädalas. Viiel patsiendil (0,8%) tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad, nendest kõigil tekkisid neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad. Ühel patsiendil esines IgE isotüüp (0,2%).

Uuringu SC-II uuriti 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 434 patsiendil, keda raviti totalsilizumabiga annuses 162 mg üle nädalal. Seitsmel patsiendil (1,6%) tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad; nendest kuuel (1,4%) tekkisid neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad. Neljal patsiendil esines IgE isotüüp (0,9%).

Ei täheldatud korrelatsiooni antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 2,9%-l patsientidest, kes said üks kord nädalas manustatavat subkutaanset ravi.

Puudus selge seos neutrofiilide arvu allapoole taset $1 \times 10^9/l$ langemise ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 6-kuulises kliinilises uuringus SC-I ei avastatud ühelgi üks kord nädalas subkutaanset annust saanud patsiendil trombotsüütide arvu langust $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 6,5%-l ja 1,4%-l patsientidest, kes said üks kord nädalas manustatavat subkutaanset ravi.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati 19%-l patsientidest püsiv üldkolesterooli tõus $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totsilizumabi subkutaansel manustamisel üks kord nädalas.

sJIAga patsiendid

Subkutaanse totsilizumabi ohutusprofiili hinnati 51-l sJIAga lapsel (vanuses 1...17 aastat). Üldiselt olid sJIAga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RAg patsientidel täheldatutele (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

Subkutaanse totsilizumabiga ravitud sJIAga patsientidel oli infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totsilizumabiga ravitud sJIAga patsientidel täheldatuga.

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkisid süstekoha reaktsioonid subkutaansele totsilizumabile kokku 41,2%-l (21/51) sJIAga patsientidest. Kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha punetus, sügelus, valu ja turse. Enamik kirjeldatud süstekoha reaktsioone olid 1. raskusastme juhud, kõik kirjeldatud süstekoha reaktsioonid olid mittetõsised ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada ega katkestada.

Immunogeensus

Subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) oli uuringu alguses totsilizumabi vastaste antikehade suhtes testitud patsientidest 90,2%-l (46/51) olemas vähemalt üks pärast uuringu algust tehtud analüüsi tulemus. Ühelgi patsiendil ei tekkinud positiivseid totsilizumabi vastaseid antikehi pärast uuringu algust.

Laboratoorsed kõrvalekalded

52-nädalases avatud subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkis 23,5%-l subkutaanse totsilizumabiga ravitud patsientidest neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$. Trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu l$ tekkis 2%-l subkutaanse totsilizumabiga ravitud patsientidest. ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ tekkis vastavalt 9,8%-l ja 4,0%-l subkutaanse totsilizumabiga ravitud patsientidest.

Lipiidi väärtused

52-nädalases avatud subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkis vastavalt 23,4%-l ja 35,4%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli väärtuse suurenemine ≥ 130 mg/dl ja üldkolesterooli väärtuse tõus ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

pJIAga patsiendid

Subkutaanse totalsilizumabi ohutusprofiili hinnati ka 52-l pJIAga lapsel. Totalsilizumabi kasutamise kogukestus pJIA kogu ekspositsiooni populatsioonis oli 184,4 patsiendiaastat intravenoosse ja 50,4 patsiendiaastat subkutaanse totalsilizumabi puhul. Üldiselt oli pJIAga patsientidel täheldatud ohutusprofiil kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga, välja arvatud süstekoha reaktsioonide osas (vt tabel 1). pJIAga patsientidel oli subkutaansete süstete järgselt süstekoha reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanud RAga patsientidel.

Infektsioonid

Subkutaanse totalsilizumabi uuringus oli subkutaanset totalsilizumabi saanud pJIAga patsientidel infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosset totalsilizumabi saanud pJIAga patsientidel täheldatuga.

Süstekoha reaktsioonid

Totalsilizumabi subkutaansel manustamisel tekkisid süstekoha reaktsioonid kokku 28,8%-l (15/52) pJIAga patsientidest. Süstekoha reaktsioonid tekkisid 44%-l patsientidest, kes kaalusid 30 kg või enam, ja 14,8%-l alla 30 kg kaaluvatest patsientidest. Kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha punetus, turse, verevalum, valu ja sügelus. Kõik kirjeldatud süstekoha reaktsioonid olid mittetõsised 1. raskusastme juhud ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada ega katkestada.

Immunogeensus

Subkutaanse manustamise uuringus tekkisid 5,8%-l (3/52) positiivsed neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad ilma tõsise või kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimiseta. Üks patsient nendest kolmest lahkus seejärel uuringust. Ei täheldatud seost antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi kogu ekspositsiooni populatsioonis tekkis 15,4%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$. ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ tekkis vastavalt 9,6%-l ja 3,8%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest. Ühelgi subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsiendil ei tekkinud trombotsüütide arvu vähenemist $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipiidi väärtused

Subkutaanse manustamise uuringus tekkis vastavalt 14,3%-l ja 12,8%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli väärtuse suurenemine ≥ 130 mg/dl ja üldkolesterooli väärtuse tõus ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

GCAg patsiendid

Subkutaanse totalsilizumabi ohutust on hinnatud ühes III faasi uuringus (WA28119), kus osales 251 GCAGA patsienti. Uuringu 12-kuulise topeltpimedat platseebokontrolliga perioodi jooksul oli totalsilizumabi kasutamise kestus kokku 138,5 patsiendiaastat. Ravirühmades täheldatud üldine ohutusprofiil oli kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga (vt tabel 1).

Infektsioonid

Infektsioonide/tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli tasakaalus totalsilizumabi üks kord nädalas manustamise rühma (200,2/9,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ning platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma (156,0/4,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja platseebo pluss 52-nädalase annuse vähendamise rühma (210,2/12,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) vahel.

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkis subkutaanse süste kohas kõrvaltoime kokku 6%-l (6/100) patsientidest. Ühestki süstekoha reaktsioonist ei teatatud kui tõsisest kõrvaltoimest ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi katkestada.

Immunogeensus

Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkisid ühel patsiendil (1,1%; 1/95) positiivsed neutraliseerivad totsilizumabi vastased antikehad, kuigi mitte IgE isotüübi antikehad. Antud patsiendil ei ilmnunud ülitundlikkusreaktsiooni ega süstekoha reaktsiooni.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 4%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas. Seda ei täheldatud kummaski platseebo pluss prednisooni vähenevate annuste rühmas.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis ühel patsiendil (1%; 1/100) totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas ühekordne mööduv trombotsüütide arvu langus $< 100 \times 10^3/\mu l$ ilma sellega seotud verejooksu tekketa. Trombotsüütide arvu langust alla $100 \times 10^3/\mu l$ ei täheldatud kummaski platseebo pluss prednisooni vähenevate annuste rühmas.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis ALATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ 3%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes 2%-ga platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas ja mitte ühegi juhuga platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas. ASATi aktiivsuse suurenemine $> 3 \times ULN$ tekkis 1%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes mitte ühegi juhuga kummaski platseebo pluss prednisooni annuse vähendamise rühmas.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis 34%-l patsientidest püsiv üldkolesterooli tõus $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 15%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (intravenoosne manustamine)

RAga patsiendid

Totsilizumabi ohutust on uuritud viies III faasi topeltpimedas kontrolliga uuringus ja nende jätkufaasides (vt lõik 5.1).

Kontrollpopulatsioonide hulka kuuluvad kõik patsiendid iga põhiuuringu topeltpimedast faasist alates randomiseerimisest kuni esimese raviskeemi muutuse või kahe aasta täitumiseni. Kontrollperiood 4 uuringus oli 6 kuud ja 1 uuringus oli kuni 2 aastat. Topeltpimedas kontrolliga uuringutes said 774 patsienti totsilizumabi 4 mg/kg kombinatsioonis MTXiga. 1870 patsiendile manustati toksilizumabi 8 mg/kg kombinatsioonis MTX/teiste HMRidega ja 288 patsienti said totsilizumabi 8 mg/kg monoterapiana.

Kogu ekspositsiooni populatsiooni hulka kuuluvad kõik patsiendid, kes said uuringutes vähemalt ühe totsilizumabi annuse kas topeltpimedas kontrollperioodis või avatud jätkufaasis. 4009 patsiendist said 3577 ravi vähemalt 6 kuu jooksul, 3296 vähemalt ühe aasta jooksul; 2806 sai ravi vähemalt 2 aastat ja 1222 3 aastat.

Infektsioonid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes oli kõikide infektsioonide esinemissagedus, mida kirjeldati 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi ravi kasutamisel, 127 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 112 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli infektsioonide üldine esinemissagedus totsilizumabi kasutamisel 108 juhtu 100 ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta.

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRide kasutamisel 5,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 3,9 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Monoteraapia uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 3,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta totsilizumabi rühmas ja 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta MTXi rühmas.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli tõsiste infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsised infektsioonid (millest mõned lõppesid surmaga) olid aktiivne tuberkuloos, mis võib esineda intra- või ekstrapulmonaalse vormina, invasiivsed kopsuinfektsioonid, sealhulgas kandidaas, aspergilloos, koktsidioidmükoos ja *pneumocystis jirovecii* kopsupõletik, tselluliit, *herpes zoster*, gastroenteriit, divertikuliit, sepsis ja bakteriaalne artriit. Teatatud on ka oportunistlike infektsioonide juhtudest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kopsufunktsiooni häirete korral võib suurened risk infektsioonide tekkeks. Turuletuleku järgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sealhulgas pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga.

Seedetrakti perforatsioon

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli ravimisel totsilizumabiga kirjeldatud seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,26 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Seedetrakti perforatsiooni juhtudest teatati ravi ajal peamiselt divertikuliidi komplikatsioonidena, sh generaliseerunud mädane peritoniit, seedetrakti alumise osa perforatsioon, fistul ja abstsess.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-l patsientidest totsilizumabi 8 mg/kg pluss HMRi ravi rühmas ja 5,1%-l patsientidest platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Infusiooni ajal kirjeldatud ilminguteks olid peamiselt hüpertensiooni episoodid; 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria). Need kõrvaltoimed ei olnud ravi limiteerivad.

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus (kokku 8 patsiendil 4009-st, 0,2%) oli mitmeid kordi suurem 4 mg/kg kui 8 mg/kg annuse puhul. Kliiniliselt olulisi ülitundlikkusreaktsioone, mis olid seotud totsilizumabi kasutamisega ja vajasisid ravi katkestamist, kirjeldati kokku 56 patsiendil 4009-st (1,4%), kes said ravi kontrollitud ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud surmaga lõppenud anafülaksiat ravi ajal intravenoosse totsilizumabiga (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes uuriti totsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 2876 patsiendil. 46 patsiendist (1,6%), kellel tekkisid totsilizumabi vastased antikehad, kuuel tekkis sellega seotud meditsiiniliselt oluline ülitundlikkusreaktsioon, mille tõttu lõpetati ravi püsivalt viiel juhul. Kolmekümnel patsiendil (1,1%) tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Neutrofiilid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 3,4%-l patsientidest, kes said totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRi, ning < 0,1%-l patsientidest, kes said platseebot ja

HMRe. Ligikaudu pooltel patsientidest, kellel tekkis ANC langus $< 1 \times 10^9/l$, ilmnes see 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist. ANC langust alla $0,5 \times 10^9/l$ kirjeldati 0,3%-l patsientidest, kes said totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRe. Kirjeldatud on koos neutropeeniaga kulgevaid infektsioone.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid neutrofiilide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Trombotsüüdid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu l$ 1,7%-l patsientidest, keda raviti totsilizumabiga annuses 8 mg/kg pluss HMRidega, ning $< 1\%$ -l patsientidest, kes said platseebot pluss HMRe. Trombotsüütide arvu vähenemisega ei kaasnenud verejooksude teket.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid trombotsüütide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

6-kuulistes kontrollitud uuringutes täheldati ALATi/ASATi aktiivsuse mööduvat suurenemist $> 3 \times ULN$ 2,1%-l totsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9%-l MTXi, 6,5%-l 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRe ja 1,5%-l platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide (nt MTX) lisamine totsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemist $> 5 \times ULN$ täheldati 0,7%-l totsilizumabi monoterapiat ja 1,4%-l totsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totsilizumabiga. Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul oli 8 mg/kg totsilizumabi + HMRiga ravitud patsientidel rutiinse laboratoorse analüüsi käigus saadud indirektse bilirubiini sisalduse üle normivahemiku ülempiiri tõusu esinemissagedus 6,2%. Kokku 5,8%-l patsientidest tekkis indirektse bilirubiini sisalduse suurenemine $> 1...2 \times ULN$ ja 0,4%-l patsientidest $> 2 \times ULN$.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lipiidi väärtused

6-kuulistes kontrollitud uuringutes on sageli kirjeldatud lipiidide, nt üldkolesterooli, triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja/või HDL-kolesterooli sisalduse suurenemist. Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus leiti, et ligikaudu 24%-l patsientidest, kes said totsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2$ mmol/l, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1$ mmol/l. Lipiidiväärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidiväärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud uuringutes täheldatuga.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Totsilizumabi üleannustamise kohta on andmeid vähe. Kirjeldatud on ühte juhusliku üleannustamise juhtu, kus hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ühekordse annusena kuni 28 mg/kg, kuigi tekkis annust limiteeriv neutropeenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosuppressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC07.

Toimemehhanism

Totsilizumab seondub spetsiifiliselt nii lahustuvate kui membraaniga seondunud IL-6 retseptoritega (sIL-6R ja mIL-6R). Totsilizumab inhibeerib sIL-6R ja mIL-6R poolt vahendatud signaale. IL-6 on pleiotroopne proinflammatoorne tsütokiin, mida toodavad mitmesugust tüüpi rakud, sh T- ja B-rakud, monotsüüdid ja fibroblastid. IL-6 osaleb erinevates füsioloogilistes protsessides, nagu T-rakkude aktivatsioon, immunoglobuliini sekretsiooni indutseerimine, akuutse faasi valgusünteesi indutseerimine maksas ja vereloome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Totsilizumabi RA kliinilistes uuringutes on täheldatud CRV, erütrotsüütide settimisea (ESR), seerumi amüloid A (SAA) ja fibrinogeeni kiiret vähenemist. Kooskõlas toimega akuutse faasi reaktantidele oli ravi totsilizumabiga seotud trombotsüütide arvu vähenemisega normivahemiku piirides. Täheldati hemoglobiinisalduse suurenemist läbi totsilizumabi poolt põhjustatud IL-6 toime vähenemise heptsidiini produktsioonile, et suurendada raua saadavust. Ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiridesse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul.

GCA kliinilises uuringus WA28119 täheldati CRV ja ESR-i sarnast kiiret vähenemist koos erütrotsüütide keskmise hemoglobiinisalduse vähesa suurenemisega. Tervetel isikutel, kellele manustati totsilizumabi intravenoosselt annustes 2...28 mg/kg või subkutaanselt annustes 81...162 mg, oli neutrofiilide absoluutarvu langus suurim 2...5 päeva pärast manustamist. Seejärel taastus neutrofiilide algtaase annusest sõltuval viisil.

RA ja GCAga patsientidel ilmneb totsilizumabi manustamise järgselt (tervete isikutega) võrreldav neutrofiilide absoluutarvu langus (vt lõik 4.8).

Subkutaanne manustamine

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Subkutaanselt manustatud totsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel ning radioloogilise ravivastuse põhjal on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud, mitmekeskuselises uuringus. Uuringus I (SC-I) pidid patsiendid olema üle 18-aastased ja neil pidi olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud keskmise raskusega kuni raske aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 4 valulikku ja 4 turses liigest. Kõik patsiendid said foonravi mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringus II (SC-II) pidi üle 18-aastastel patsientidel olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud keskmise raskusega kuni raske aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest.

Totsilizumabi iga 4 nädala järel manustatavalt 8 mg/kg intravenoosselt annuselt üks kord nädalas manustatavale 162 mg subkutaansele annusele üleminekul muutuvad patsiendil ravimi ekspositsiooni väärtused. Muutuse ulatus varieerub sõltuvalt patsiendi kehakaalust (muutus on suurem väikese kehakaaluga ja väiksem suurema kehakaaluga patsientidel), kuid kliiniline ravivastus on kooskõlas intravenoosset ravi saanud patsientidel täheldatuga.

Kliiniline ravivastus

Uuringus SC-I hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse RAg patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toimetel, sh ühe või enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF inhibiitori kasutamisel. Uuringus SC-I randomiseeriti 1262 patsienti vahekorras 1 : 1 saama totsilizumabi subkutaanset annust 162 mg nädalas või totsilizumabi intravenoosset annust 8 mg/kg iga nelja nädala järel kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 ravivastuse saavutanud patsientide protsendi erinevus 24. nädalal. Uuringu SC-I tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2. ACR ravivastused uuringus SC-I (patsientide %) 24. nädalal

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg üks kord nädalas + HMR n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + HMR n = 537
ACR 20 24. nädalal	69,4%	73,4%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. nädalal	47,0%	48,6%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. nädalal	24,0%	27,9%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

HMR = haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

TCZ = totsilizumab

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

a = protokollijärgne populatsioon

Uuringus SC-I osalenud patsientidel oli ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor (DAS28) 6,6 ja 6,7 vastavalt subkutaanse ja intravenoosse ravi rühmas. 24. nädalal täheldati mõlemas ravirühmas DAS28 olulist vähenemist ravieelsest väärtusest (keskmist paranemist) 3,5 võrra ning DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutas võrreldav protsent patsiente subkutaanse (38,4%) ja intravenoosse (36,9%) ravi rühmades.

Radioloogiline ravivastus

Subkutaanselt manustatud totsilizumabi kasutamisel saavutatud radioloogilist ravivastust hinnati topeletpimedas kontrollitud mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid aktiivse RAg patsiendid (SC-II). Uuringus SC-II hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse RAg patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toimetel, sh ühe või enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF inhibiitori kasutamisel. Patsiendid pidid olema üle 18-aastased ja neil pidi olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest. Uuringus SC-II randomiseeriti 656 patsienti vahekorras 2 : 1 saama totsilizumabi subkutaanset annust 162 mg üle nädala või platseebot kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga.

Uuringus SC-II hinnati radioloogiliselt struktuurse liigesekahjustuse pidurdumist, mida väljendati van der Heijde modifitseeritud keskmise Sharpi koguskoori (mTSS) muutusena ravieelsest. 24. nädalal demonstreeriti liigesekahjustuse pidurdumist, kusjuures radioloogilist progressiooni esines oluliselt

vähem totalsilizumabi subkutaansel manustamisel platseeboga võrreldes (keskmine mTSS 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Need tulemused on kooskõlas intravenoosse totalsilizumabiga ravitud patsientidel täheldatuga.

Uuringus SC-II täheldati 24. nädalal ACR 20 ravivastust 60,9%-l, ACR 50 ravivastust 39,8%-l ja ACR 70 ravivastust 19,7%-l patsientidest, kellele manustati totalsilizumabi subkutaanselt üle nädala; platseebo kasutamisel saavutas ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastuse vastavalt 31,5%, 12,3% ja 5,0% patsientidest. Subkutaanse ravi rühmas oli keskmine ravieelne DAS28 väärtus 6,7 ja platseeborühmas 6,6. 24. nädalal täheldati subkutaanse ravi rühmas DAS28 olulist langust 3,1 võrra ravieelsest; platseeborühmas oli vastav väärtus 1,7. $DAS28 < 2,6$ saavutas 32,0% subkutaanse ravi rühma ja 4,0% platseeborühma patsientidest.

Terviseega seotud ja elukvaliteedi näitajad

Uuringus SC-I oli HAQ-DI keskmine langus ravieelsest kuni 24. nädalani 0,6 nii subkutaanse kui intravenoosse ravi rühmas. 24. nädalaks HAQ-DI kliiniliselt olulise paranemise (muutus ravieelsega võrreldes $\geq 0,3$ ühikut) saavutanud patsientide protsent oli samuti võrreldav subkutaanse (65,2%) ja intravenoosse (67,4%) ravi rühmas; kaalutud erinevus oli -2,3% (95% CI -8,1; 3,4). 24. nädalal täheldatud SF-36 psüühilise komponendi skoori keskmine muutus ravieelsest oli 6,22 subkutaanse ravi ja 6,54 intravenoosse ravi rühmas; füüsilise komponendi skoori keskmine muutus ravieelsest oli samuti sarnane – 9,49 subkutaanse ravi ja 9,65 intravenoosse ravi puhul.

Uuringus SC-II oli HAQ-DI keskmine langus ravieelsest kuni 24. nädalani oluliselt suurem patsientidel, kes said üle nädala subkutaanset ravi totalsilizumabiga (0,4), kui platseebot saanud patsientidel (0,3). 24. nädalaks HAQ-DI kliiniliselt olulise paranemise (muutus ravieelsega võrreldes $\geq 0,3$ ühikut) saavutanud patsientide protsent oli suurem üle nädala manustatava subkutaanse ravi (58%) kui platseebo kasutamisel (46,8%). SF-36 (psüühilise ja füüsilise komponendi skooride keskmine muutus) oli oluliselt suurem totalsilizumabi subkutaanse ravi rühmas (6,5 ja 5,3) kui platseeborühmas (3,8 ja 2,9).

Subkutaanne manustamine sJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) ja ohutuse uuring (WA28118) viidi läbi sJIAga lastel vanuses 1...17 aastat, et kindlaks teha totalsilizumabi sobiv subkutaanne annus, millega saavutada intravenoosse raviga võrreldavad FK/FD ja ohutusnäitajad.

Sobilikele patsientidele annustati totalsilizumabi vastavalt kehakaalule: patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg ($n = 26$) said 162 mg totalsilizumabi üks kord nädalas ja patsiendid kehakaaluga alla 30 kg ($n = 25$) said 162 mg totalsilizumabi iga 10 päeva ($n = 8$) või iga 2 nädala järel ($n = 17$) 52 nädala jooksul. Nendest 51 patsiendist 26 (51%) ei olnud varem ravi saanud ning 25 (49%) olid saanud intravenoosset totalsilizumabi ja läksid uuringu alguses üle totalsilizumabi subkutaansele manustamisele.

Eksperimentaalsed efektiivsustulemused mõlema kehakaalu rühma (alla 30 kg ja ≥ 30 kg) patsientidel näitasid, et subkutaanne totalsilizumab viis kogu uuringu jooksul kõigi eksperimentaalsete efektiivsusnäitajate, sealhulgas juveniilse artriidi haiguse aktiivsuse skoori (JADAS)-71 paranemiseni varem totalsilizumabi mittesaanud patsientidel ja kõigi eksperimentaalsete efektiivsusnäitajate püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenooselt ravilt üle subkutaansele.

Subkutaanne manustamine pJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline FK/FD ja ohutuse uuring viidi läbi pJIAga lastel vanuses 1...17 aastat, et kindlaks teha totalsilizumabi sobiv subkutaanne annus, millega saavutada intravenoosse raviga võrreldavad FK/FD ja ohutusnäitajad.

Sobilikele patsientidele annustati totsilizumabi vastavalt kehakaalule: patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg ($n = 25$) said 162 mg totsilizumabi iga 2 nädala järel ja patsiendid kehakaaluga alla 30 kg ($n = 27$) said 162 mg totsilizumabi iga 3 nädala järel 52 nädala jooksul. Nendest 52 patsiendist 37 (71%) ei olnud varem ravi saanud ning 15 (29%) olid saanud intravenooset ravi ja läksid uuringu alguses üle subkutaansele ravile.

Totsilizumabi subkutaanse raviskeemiga 162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg kaaluvatel patsientidel ja 162 mg iga 2 nädala järel ≥ 30 kg kaaluvatel patsientidel saavutatakse FK ekspositsioon ja FD vastused, mille puhul on efektiivsus- ja ohutustulemused sarnased pJIA korral heaks kiidetud totsilizumabi intravenoosete raviskeemide kasutamisel saavutatutega.

Eksperimentaalsed efektiivsustulemused mõlema kehakaalu rühma (alla 30 kg ja ≥ 30 kg) patsientidel näitasid, et subkutaanne totsilizumab viis kogu uuringu jooksul juveniilse artriidi haiguse aktiivsuse skoori (JADAS)-71 mediaani paranemiseni varem ravi mittesaanud patsientidel ja (JADAS)-71 mediaani püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenoosselt ravilt üle subkutaansele.

Subkutaanne manustamine *GCaA patsiendid*

Kliiniline efektiivsus

Uuring WA28119 oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga III faasi paremusuuring, mille eesmärk oli hinnata totsilizumabi efektiivsust ja ohutust GCAa patsientidel.

Kakssada viiskümmend üks (251) esmakordselt avaldunud või ägenemistega kulgeva GCAa patsienti kaasati uuringusse ja määrati ühte neljast ravirühmast. Uuring koosnes 52-nädalasest pimendatud perioodist (esimene osa), millele järgnes 104-nädalane avatud jätkuperiood (teine osa). Teise osa eesmärk oli kirjeldada pikaajalist ohutust ja efektiivsuse püsimist pärast 52 nädalat kestnud ravi totsilizumabiga, uurida ägenemiste määra ja ravi vajadust peale 52 nädalat ning heita pilk ravimpreparaadi võimalikule pikaajalisele steroidide säästvale toimele.

Totsilizumabi kahte subkutaanset annust (162 mg üks kord nädalas ja 162 mg igal teisel nädalal) võrreldi kahe erineva platseebo kontrollrühmaga; randomiseerimine toimus vahekorras 2 : 1 : 1 : 1.

Kõik patsiendid said baasravi glükokortikoidiga (prednisooniga). Mõlemas totsilizumabiga ravitud rühmas ja ühes platseeborühmas järgiti eelnevalt kindlaksmääratud prednisooni annuse vähendamise skeemi 26 nädala jooksul, samal ajal kui teises platseeborühmas järgiti eelnevalt kindlaksmääratud prednisooni annuse vähendamise skeemi 52 nädala jooksul, mis vastab rohkem tavapraktikas kasutatule.

Glükokortikoidravi kestus skriiningu ajal ja enne totsilizumabi (või platseebo) manustamise algust oli sarnane kõigis 4 ravirühmas (vt tabel 3).

Tabel 3. Kortikosteroidravi kestus skriiningu ajal uuringus WA28119

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Kestus (päevades)				
Keskmine (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaan	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

s.c. = subkutaanne

Saavutati esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, mida hinnati patsientide protsendi järgi, kes saavutasid 52. nädalaks steroidivaba püsiva remissiooni totsilizumabi pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisel võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisega (tabel 4).

Saavutati ka põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, mis põhines samuti patsientide protsendil, kes saavutasid 52. nädalaks püsiva remissiooni, võrreldes totsilizumabi pluss 26-nädalast prednisooni annuse vähendamise skeemi platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemiga (tabel 4).

Statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet täheldati totsilizumabi puhul võrreldes platseeboga steroidivaba püsiva remissiooni saavutamisel 52. nädalaks totsilizumabi pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisel võrreldes platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisega.

Tabelis 4 on toodud 52. nädalaks püsiva remissiooni saavutanud patsientide protsent.

Teisesed tulemusnäitajad

Esimese GCA ägenemiseni kulunud aja hindamisel ilmnes oluliselt väiksem ägenemise risk totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmaga ning totsilizumabi subkutaanse igal teisel nädalal manustamise rühmas võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmaga (võrrelduna 0,01 olulisuse nivool). Totsilizumabi subkutaanne üks kord nädalas manustatav annus viis ka ägenemise riski kliiniliselt olulise vähenemiseni võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamisega patsientidel, kellel esines uuringuga liitumise ajal ägenemistega kulgev GCA või esmakordselt avaldunud haigus (tabel 4).

Glükokortikoidi kumulatiivne annus

Prednisooni kumulatiivne annus 52. nädalal oli oluliselt väiksem totsilizumabi kahes annuserühmas kui kahes platseeborühmas (tabel 4). Eraldi analüüsis, mis hõlmas esimese 52 nädala jooksul GCA ägenemise korral päästeravina prednisooni saanud patsiente, varieerus prednisooni kumulatiivne annus suurel määral. Päästeravi mediaanannused totsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmas olid vastavalt 3129,75 mg ja 3847 mg. Mõlemad annused on märkimisväärselt väiksemad kui platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas (vastavalt 4023,5 mg ja 5389,5 mg).

Tabel 4. Uuringu WA28119 efektiivsuse tulemused

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Esmane tulemusnäitaja				
****Püsiv remissioon (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Põhiline teisene tulemusnäitaja				
Püsiv remissioon (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Muud teised tulemusnäitajad				
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Glükokortikoidi kumulatiivne annus (mg) mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal [§]				
Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* $p < 0,0001$

** $p < 0,005$ (paremuse esmaste ja põhiliste teisete testide olulisuse läviväärtus)

***Kirjeldav p-väärtus $< 0,005$

****Ägenemine: GCA nähtude või sümptomite taasteke ja/või $ESR \geq 30$ mm/h – vajalik on prednisooni annuse suurendamine

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

Püsiv remissioon: remissioon 12. nädalast kuni 52. nädalani – patsiendid peavad järgima uuringuplaanis määratletud prednisooni annuse vähendamise skeemi

¹ kliinilise remissiooni ja haiguse esimese ägenemise vahelise ajaperioodi (päevades) analüüs

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

[§] statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitiheduste suhe

CI = usaldusvahemik

s.c. = subkutaanne

Elukvaliteedi tulemused

Uuringus WA28119 eraldati SF-36 tulemused füüsilise ja psüühilise komponendi koondskoorideks (vastavalt PCS ja MCS). PCS keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli suurem (näidates suuremat paranemist) totalsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmades [vastavalt 4,10; 2,76] kui kahes platseeborühmas [platseebo pluss 26 nädalat; -0,28, platseebo pluss 52 nädalat; -1,49], kuigi statistiliselt oluline erinevus ($p = 0,0024$) ilmnes ainult totalsilizumabi üks kord nädalas pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma võrdlemisel (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32). MCS keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli nii totalsilizumabi üks kord nädalas kui igal teisel nädalal manustamise rühmas [vastavalt 7,28; 6,12] suurem kui platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas [2,84] (kuigi erinevused ei olnud statistiliselt olulised [$p = 0,0252$ üks kord nädalas, $p = 0,1468$ igal teisel nädalal manustamise puhul]) ja sarnane platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas täheldatuga [6,67].

Patsiendi üldhinnangut haiguse aktiivsusele hinnati 0...100 mm visuaalsel analoogskaalal (VAS). Patsiendi üldhinnangu VAS-i keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli väiksem (näidates suuremat paranemist) totalsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmades [vastavalt -19,0; -25,3] kui kummaski platseeborühmas [platseebo pluss 26 nädalat; -3,4, platseebo pluss 52 nädalat; -7,2], kuigi statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga [platseebo pluss 26-nädalane annuse vähendamine $p = 0,0059$ ja platseebo pluss 52-nädalane vähendamine $p = 0,0081$] ilmnes ainult totalsilizumabi igal teisel nädalal manustamise pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas.

FACIT-väsimuse skoori muutus uuringu algusest 52. nädalani arvutati kõigi rühmade kohta. Skooride keskmine [SD] muutus oli järgmine: totalsilizumab üks kord nädalas pluss 26 nädalat 5,61 [10,115], totalsilizumab igal teisel nädalal pluss 26 nädalat 1,81 [8,836], platseebo pluss 26 nädalat 0,26 [10,702] ning platseebo pluss 52 nädalat -1,63 [6,753].

EQ5D skooride muutus uuringu algusest 52. nädalani oli totalsilizumab üks kord nädalas pluss 26 nädalat puhul 0,10 [0,198], totalsilizumab igal teisel nädalal pluss 26 nädalat puhul 0,05 [0,215], platseebo pluss 26 nädalat puhul 0,07 [0,293] ja platseebo pluss 52 nädalat puhul -0,02 [0,159].

Nii FACIT-väsimuse kui EQ5D suuremad skoorid näitavad paranemist.

Intravenoosne manustamine

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel on hinnatud viies randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus. Uuringutes I-V osalesid patsiendid vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli aktiivset reumatoidartriiti diagnoositud ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumide järgi ning kellel esines uuringueelselt vähemalt kaheksa valulikku ja kuus turses liigest.

Uuringus I manustati totsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel monoteraapiana. Uuringutes II, III ja V manustati totsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel koos MTXiga ning seda võrreldi platseebo ja MTXi manustamisega. Uuringus IV manustati totsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel kombinatsioonis teiste HMRidega ning seda võrreldi platseebo ja teiste HMRide manustamisega. Kõigis viies uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse.

Uuringus I hinnati 673 patsienti, keda ei olnud kuue kuu jooksul enne randomiseerimist ravitud MTXiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat MTXi ravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt MTXi saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana. Võrdlusrühmas manustati üks kord nädalas MTXi (annust suurendati kaheksa nädala jooksul 7,5 mg-st maksimaalselt 20 mg-ni nädalas).

Uuringus II, mis oli kaheaastane uuring planeeritud analüüsides 24., 52. ja 104. nädalal, hinnati 1196 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel pimeravina 52 nädala vältel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas). Pärast 52. nädalat võisid kõik patsiendid saada avatud ravi totsilizumabiga annuses 8 mg/kg. 86% uuringu lõpetanud patsientidest, kes algselt randomiseeriti saama platseebot + MTXi, said teisel aastal avatud totsilizumabi annuses 8 mg/kg. Esmase tulemusnäitaja 24. nädalal oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse. 52. ja 104. nädalal olid täiendavateks esmasteks tulemusnäitajateks liigesekahjustuse vältimine ja füüsilise funktsiooni paranemine.

Uuringus III hinnati 623 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas).

Uuringus IV hinnati 1220 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust olemasoleva reumatoloogilise ravi (sh ühe või enama HMRi) kasutamisel. Totsilizumabi annuses 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses HMRidega.

Uuringus V hinnati 499 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust või kes ei talunud ühte või enam TNF antagonistit. Ravi TNF antagonistiga lõpetati enne randomiseerimist. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas).

Kliiniline ravivastus

Kõikides uuringutes olid 8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel 6. kuul statistiliselt oluliselt kõrgemad ACR 20, 50, 70 ravivastuse määrad kui kontrollrühmas (tabel 5). Uuringus I demonstreeriti 8 mg/kg totsilizumabi paremust võrreldes aktiivse võrdlusravimi MTXiga.

Ravitoime oli sarnane sõltumata reumatoidfaktori leiust, vanusest, soost, rassist, eelnevate ravikordade arvust või haiguse staatuselt. Aeg toime saabumiseni oli lühike (juba teisel nädalal) ning ravivastuse ulatus paranes jätkuvalt ravi kestuse pikenedes. Avatud jätku-uuringutes I...V on täheldatud ravivastuse püsimist 3 aasta jooksul.

8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati ACR ravivastuse kõikide üksikkomponentide olulist paranemist, sh valulike ja turses liigeste arv; patsientide ja arsti üldhinnang; võimelisusindeksi skoorid; valu hindamine ja CRV võrreldes platseebot pluss MTXi või teisi HMRe saanud patsientidega kõikides uuringutes.

Uuringutes I...V osalenud patsientidel oli haiguse aktiivsuse skoor (*Disease Activity Score*, DAS28) uuringueelselt 6,5...6,8. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati kontrollrühmaga (1,3...2,1) võrreldes DAS28 olulist vähenemist algväärtusest (keskmist paranemist) 3,1...3,4 võrra. 24. nädalaks DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutanud patsientide protsent oli oluliselt suurem totsilizumabi (28...34%) kui kontrollrühma patsientidel (1...12%). Uuringus II saavutas 104. nädalaks DAS28 < 2,6 65% patsientidest võrreldes 48%-ga 52. nädalal ja 33%-ga 24. nädalal.

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,03$). Sarnaselt oli DAS28 remissiooni ($\text{DAS28} < 2,6$) saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 31% vs. 16%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi kui 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR ravivastused platseebo/MTX/ HMRide kontrollitud uuringutes (patsientide %)

	Uuring I AMBITION		Uuring II LITHE		Uuring III OPTION		Uuring IV TOWARD		Uuring V RADIATE	
nä- dal	TCZ 8 mg/k g	MT X	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MT X	TCZ 8 mg/k g + HMR	PBO + HMR	TCZ 8 mg/k g + MT X	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 - totsilizumab
 MTX - metotreksaat
 PBO - platseebo
 HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR

Väljendunud kliiniline ravivastus

Pärast 2 aastat kestnud ravi totsilizumabi pluss MTXiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR 70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

Uuringus II hinnati patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust MTXi kasutamisel, liigesekahjustuse pidurdumist radioloogiliselt ning seda väljendati modifitseeritud Sharpi skoori ja selle komponentide, erosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori muutusena. Liigesekahjustuse pidurdumist demonstreeriti koos oluliselt väiksema radioloogilise progressiooniga totsilizumabi saanud patsientidel kui võrdlusrühmas (tabel 6).

Uuringu II avatud jätku-uuringus oli totsilizumabi ja MTXiga ravitud patsientidel strukturealse liigesekahjustuse progresseerumine teisel raviaastal püsivalt pidurdunud. 104. nädalal oli Sharp-Genanti koguskoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes oluliselt väiksem patsientidel, kes randomiseeriti saama totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss MTXi ($p < 0,0001$) võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot pluss MTXi.

Tabel 6. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

	PBO + MTX (+ TCZ alates 24. nädalast) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Sharp-Genanti koguskoor	1,13	0,29*
Erosiivsuse aste	0,71	0,17*
JSN skoor	0,42	0,12**

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - totsilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

Pärast üheaastast ravi totsilizumabi ja MTXiga ei esinenud 85% patsientidest ($n = 348$) struktuuraalse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss MTXi saanud patsientidel ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). See jäi püsima pärast kahte raviaastat (83%; $n = 353$). Üheksakümne kolmel protsendil (93%; $n = 271$) patsientidest ei esinenud progresseerumist 52. kuni 104. nädalani.

Terviseega seotud ja elukvaliteedi näitajad

Totsilizumabiga ravitud patsientide puhul täheldati kõikide patsiendi poolt kirjeldatud näitajate (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), SF-36 (*Short Form-36*) ja FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) paranemist. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati HAQ-DI skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMR-e saanud patsientidega. Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 totsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + MTXi rühmas. Totsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

Totsilizumabi puhul täheldati 24. nädalal hemoglobiinisalduse statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMR-idega ($p < 0,0001$). Keskmine hemoglobiinisaldus suurenes teiseks nädalaks ja püsis normivahemiku piires kuni 24. nädalani.

Totsilizumab versus adalimumab monoterapiaga

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeptimeuuring, osales 326 RAg patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi intravenoosse infusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot subkutaanse süstena iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi subkutaanse süstena (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebot intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel.

Totsilizumabi puhul täheldati statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet adalimumabiga võrreldes haiguse aktiivsuse ohjamisel ravi algusest kuni 24. nädalani esmase tulemusnäitaja (DAS28 muutus) ja kõikide teiste tulemusnäitajate osas (tabel 7).

Tabel 7. Uuringu VI (WA19924) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) n = 162	TCZ + platseebo (s.c.) n = 163	p-väärtus ^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Teised tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(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
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-väärtust on kohandatud haigusest haaratud piirkonna ja RA kestuse järgi kõikide tulemusnäitajate puhul ning lisaks ravieelse väärtuse järgi kõikide jätkuvate tulemusnäitajate puhul.

^b Puuduvad andmed võrdsustati ravile mittereageerimisega. Mitmesuse kontrollimiseks kasutati Bonferroni-Holmi meetodit

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

ADA = adalimumab

TCZ = totsilizumab

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli ravirühmade vahel tasakaalus (totsilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Totsilizumabi rühmas täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane võrreldes tabeliga 1. Totsilizumabi rühmas kirjeldati infektsioone ja infestatsioone suurema esinemissagedusega (48% vs. 42%), tõsiste infektsioonide esinemissageduse osas erinevust ei olnud (3,1%). Mõlema uuringuravi puhul oli laboratoorsete ohutusnäitajate muutuste iseloom sarnane (neutrofiilide ja trombotsüütide arvu langus, ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemine ning lipiidide sisalduse suurenemine), kuid muutuse ulatus ja väljendunud kõrvalekallete sagedus olid suuremad totsilizumabi kui adalimumabi puhul. Neljal (2,5%) totsilizumabi rühma patsiendil ja kahel (1,2%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 3. või 4. raskusastme neutrofiilide arvu langus. Üheteistkümmel (6,8%) totsilizumabi rühma patsiendil ja viiel (3,1%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 2. või suurema raskusastme ALATi aktiivsuse suurenemine. Keskmine LDL suurenemine algväärtusest oli 0,64 mmol/l (25 mg/dl) totsilizumabi rühma patsientide ja 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabi rühma patsientide seas. Totsilizumabi rühmas täheldatud ohutus oli kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi või ettenägematu kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Totsilizumabi farmakokineetikat iseloomustab mittelineaarne eliminatsioon, mis on lineaarse kliirensi Michaelis-Menteni eliminatsiooni kombinatsioon. Eliminatsiooni mittelineaarne osa viib ekspositsiooni suurenemiseni, mis on suurem kui proportsionaalne annusega. Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad aja jooksul ei muutu. Kuna kogukliirens sõltub totsilizumabi kontsentratsioonist seerumis, on totsilizumabi poolväärtusaeg samuti kontsentratsioonist sõltuv ja varieerub sõltuvalt seerumikontsentratsiooni tasemest. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ükskõik millises uuritud patsiendipopulatsioonis ei ole seni näidanud seost näilise kliirensi ja ravimivastaste antikehade esinemise vahel.

Intravenoosne manustamine *RAga patsiendid*

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 RAga patsienti, kellele manustati 1 tund kestva infusiooni teel 4 või 8 mg/kg totsilizumabi iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul või 162 mg totsilizumabi subkutaanselt kas üks kord nädalas või üle nädala 24 nädala jooksul.

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine $\pm$ SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\times$ µg/ml, minimaalne kontsentratsioon ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ µg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ µg/ml ning akumulatsiooni suhe oli AUC ja $C_{\max}$ puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. $C_{\min}$ puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul toimival mittelineaarsel kliirensil. Püsiseisund saavutati $C_{\max}$ puhul pärast esimest manustamist ning AUC ja $C_{\min}$ puhul vastavalt 8 ja 20 nädala pärast. Totsilizumabi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ suurenesid kehakaalu suurenemisel. Kehakaalu ≥ 100 kg puhul olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) püsiseisundi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ µg $\times$ h/ml, $24,4 \pm 17,5$ µg/ml ja $226 \pm 50,3$ µg/ml, mis on suuremad ülalkirjeldatud keskmistest ekspositsiooni väärtustest patsientidel (st kõikide kehakaalu väärtuste puhul). Totsilizumabi annuse-ravivastuse kõver lameneb suurema ekspositsiooni korral, mille tulemuseks on efektiivsuse väiksem suurenemine kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid annuseid infusiooni kohta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

RAga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 3,72 l ja perifeerne jaotusruumala 3,35 l, mille tulemusena oli tasakaaluseisundi jaotusruumala 7,07 l.

Eritumine

Intravenoosse manustamise järgselt on totsilizumabi eliminatsioon vereringest kahefaasiline. Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning see oli 9,5 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

Totsilizumabi $t_{1/2}$ oli kontsentratsioonist sõltuv. Tasakaaluseisundis vähenes 8 mg/kg manustamisel iga 4 nädala järel efektiivne $t_{1/2}$ koos kontsentratsiooniga manustamisintervalli vahemiku 18. päevast 6. päevani.

Lineaarsus

Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad ei muutunud aja jooksul. Iga nelja nädala järel manustatud 4 ja 8 mg/kg annuste puhul täheldati AUC ja $C_{\min}$ enam kui annusega proportsionaalset suurenemist. $C_{\max}$ suurenes proportsionaalselt annusega. Tasakaaluseisundis olid AUC ja $C_{\min}$ väärtused 3,2 ja 30 korda suuremad 8 mg/kg kui 4 mg/kg annuse puhul.

Subkutaanne manustamine *RAga patsiendid*

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 RAga patsienti, kes said 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas, 162 mg subkutaanselt üle nädala või 4 või 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul.

Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad ei muutunud aja jooksul. 162 mg annuse manustamisel üks kord nädalas olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi $AUC_{1nädal}$, C_{min} ja C_{max} vastavalt $7970 \pm 3432 \mu g \times h/ml$, $43,0 \pm 19,8 \mu g/ml$ ja $49,8 \pm 21,0 \mu g/ml$. Akumulatsiooni suhe oli AUC , C_{min} ja C_{max} puhul vastavalt 6,32, 6,30 ja 5,27. Tasakaaluseisund saavutati AUC , C_{min} ja C_{max} puhul pärast 12 nädalat.

162 mg annuse manustamisel üle nädala olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi $AUC_{2nädalat}$, C_{min} ja C_{max} vastavalt $3430 \pm 2660 \mu g \times h/ml$, $5,7 \pm 6,8 \mu g/ml$ ja $13,2 \pm 8,8 \mu g/ml$. Akumulatsiooni suhe oli AUC , C_{min} ja C_{max} puhul vastavalt 2,67, 6,02 ja 2,12. Tasakaaluseisund saavutati AUC ja C_{min} puhul pärast 12 nädalat ja C_{max} puhul pärast 10 nädalat.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist RAg patsientidele oli totsilizumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aeg (t_{max}) 2,8 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 79%.

Eritumine

Subkutaanse manustamise puhul on kontsentratsioonist sõltuv näiv $t_{1/2}$ kuni 13 päeva 162 mg manustamisel üks kord nädalas ja 5 päeva 162 mg manustamisel üle nädala RAg patsientidele tasakaaluseisundis.

Subkutaanne manustamine

sJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetikat sJIAga patsientidel iseloomustas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 140 patsienti, kes said 8 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 10 päeva või 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Ekspositsiooni väärtuste kohta pärast totsilizumabi subkutaanset manustamist alla 2 aasta vanustele ja alla 10 kg kaaluvatele sJIAga patsientidele on andmeid piiratud hulgal.

Totsilizumabi subkutaansel manustamisel peab sJIAga patsientide kehakaal olema vähemalt 10 kg (vt lõik 4.2).

Tabel 8. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast subkutaanset manustamist sJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg üks kord nädalas ≥ 30 kg	162 mg iga 2 nädala järel alla 30 kg
C_{max} ($\mu g/ml$)	$99,8 \pm 46,2$	$134 \pm 58,6$
C_{min} ($\mu g/ml$)	$79,2 \pm 35,6$	$65,9 \pm 31,3$
C_{keskm} ($\mu g/ml$)	$91,3 \pm 40,4$	$101 \pm 43,2$
Akumulatsiooni C_{max}	3,66	1,88
Akumulatsiooni C_{min}	4,39	3,21
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 nädal või 2 nädalat kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundi väärtustest 162 mg manustamisel nii üks kord nädalas kui iga 2 nädala järel.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist sJIAga patsientidele oli imendumise poolväärtusaeg ligikaudu 2 päeva ja subkutaanse ravimvormi biosaadavus sJIAga patsientidel 95%.

Jaotumine

sJIAga lastel oli tsentraalne jaotusruumala 1,87 l ja perifeerne jaotusruumala 2,14 l, mille tulemusena oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala 4,01 l.

Eritumine

Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja sJIAga lastel oli see väärtus 5,7 ml/h. Pärast subkutaanset manustamist on totsilizumabi efektiivne $t_{1/2}$ sJIAga patsientidel kuni 14 päeva 162 mg manustamisel nii üks kord nädalas kui iga 2 nädala järel manustamisintervalli vältel tasakaalukontsentratsiooni seisundis.

Subkutaanne manustamine

pJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetikat pJIAga patsientidel iseloomustas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 237 patsienti, kes said 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg) või 162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Tabel 9. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast subkutaanset manustamist pJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg iga 2 nädala järel ≥ 30 kg	162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg
$C_{\max}$ (µg/ml)	29,4 $\pm$ 13,5	75,5 $\pm$ 24,1
$C_{\min}$ (µg/ml)	11,8 $\pm$ 7,08	18,4 $\pm$ 12,9
C_{keskm} (µg/ml)	21,7 $\pm$ 10,4	45,5 $\pm$ 19,8
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,72	1,32
Akumulatsiooni $C_{\min}$	3,58	2,08
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ}^*	2,04	1,46

* τ = 2 nädalat või 3 nädalat kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Pärast intravenoosset manustamist saavutati ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundi väärtustest 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaal alla 30 kg) ja 16. nädalaks 8 mg/kg (kehakaal ≥ 30 kg) annuse puhul. Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundi väärtustest subkutaanse 162 mg manustamisel nii iga 2 nädala kui iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist pJIAga patsientidele oli imendumise poolväärtusaeg ligikaudu 2 päeva ja subkutaanse ravimvormi biosaadavus pJIAga patsientidel 96%.

Jaotumine

pJIAga lastel oli tsentraalne jaotusruumala 1,97 l ja perifeerne jaotusruumala 2,03 l, mille tulemusena oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala 4,0 l.

Eritumine

pJIAga patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas keha suurusega seotud mõju lineaarsele kliirensile, seega tuleb arvesse võtta kehakaalu põhised annustamised (vt tabel 9).

Pärast subkutaanset manustamist oli tasakaalukontsentratsiooni seisundis manustamisintervalli vältel totsilizumabi efektiivne $t_{1/2}$ pJIAga patsientidel kuni 10 päeva kehakaalu < 30 kg puhul (162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel) ja kuni 7 päeva kehakaalu ≥ 30 kg puhul (162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel). Intravenoosse manustamise järel läbib totsilizumab vereringest kahefaasilise eliminatsiooni. Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja see oli 6,25 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis osa totsilizumabi väikeste kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

Subkutaanne manustamine

GCAGA patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks GCAGA patsientidel kasutati populatsiooni farmakokineetilist mudelit analüüsi andmestiku põhjal, mis hõlmas 149 GCAGA patsienti, kes said 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas või 162 mg subkutaanselt igal teisel nädalal. Väljatöötatud mudel oli sama struktuuriga nagu populatsiooni farmakokineetiline mudel, mis töötati välja varem RAga patsientidelt saadud andmete põhjal (vt tabel 10).

Tabel 10. Prognoositud keskmised ± SD tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetilised näitajad pärast subkutaanset manustamist GCA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	Subkutaanne manustamine	
	162 mg igal teisel nädalal	162 mg üks kord nädalas
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{trough} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{keskm} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akumulatsiooni C_{max}	2,18	8,88
Akumulatsiooni C_{trough}	5,61	9,59
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 nädalat või 1 nädal kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Tasakaalukontsentratsiooni seisundi profiil pärast totsilizumabi üks kord nädalas manustamist oli peaaegu lauge, väga väikeste kõikumistega minimaalsete ja maksimaalsete väärtuste vahel, samal ajal kui totsilizumabi igal teisel nädalal manustamise korral esinesid märkimisväärsed kõikumised. Ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundist (AUC_{τ}) saavutati 14. nädalaks igal teisel nädalal manustamise rühmas ja 17. nädalaks üks kord nädalas manustamise rühmas.

Praegu iseloomustatud farmakokineetika põhjal on antud populatsioonis totsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed manustamiseelsed kontsentratsioonid 50% kõrgemad võrreldes keskmiste kontsentratsioonidega RA populatsioonist saadud suures andmestikus. Nende erinevuste põhjused on teadmata. Farmakokineetika erinevustega ei kaasne märgatavaid farmakodünaamiliste näitajate erinevusi ning seega on kliiniline tähtsus teadmata.

GCAGA patsientide seas täheldati suuremaid ekspositsiooni väärtusi madalama kehakaaluga patsientidel. 162 mg üks kord nädalas annustamiskeemi puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 51% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega.

162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 129% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. Üle 100 kg kaaluvate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ($n = 7$).

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist GCaA patsientidele oli imendumise $t_{1/2}$ ligikaudu 4 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 0,8. T_{max} mediaanväärtused olid 3 päeva pärast totalsilizumabi üks kord nädalas manustamist ja 4,5 päeva pärast totalsilizumabi igal teisel nädalal manustamist.

Jaotumine

GCaA patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 4,09 l ja perifeerne jaotusruumala 3,37 l, mille tulemusena oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala 7,46 l.

Eritumine

Totsilizumabi kogukliirens on kontsentratsioonist sõltuv ning lineaarse kliirensi ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja see oli GCaA patsientidel 6,7 ml/h.

GCaA patsientidel oli totalsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi efektiivne $t_{1/2}$ vahemikus 18,3...18,9 päeva 162 mg üks kord nädalas manustamise ja 4,2...7,9 päeva 162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul. Kõrgete kontsentratsioonide puhul seerumis, kui totalsilizumabi kogukliirensi osas on domineeriv lineaarne kliirens, saadi populatsiooni parameetrite hindamisel efektiivse $t_{1/2}$ väärtuseks ligikaudu 32 päeva.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ei ole uuritud neerukahjustuse mõju totalsilizumabi farmakokineetikale. RA ja GCA populatsiooni farmakokineetilises analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (Cockcroft-Gaulti valemi põhjal hinnatud kreatiniini kliirens) ei mõjutanud totalsilizumabi farmakokineetikat.

Ligikaudu ühel kolmandikul GCA uuringu patsientidest oli uuringu alguses mõõdukas neerukahjustus (hinnatud kreatiniini kliirens 30...59 ml/min). Nendel patsientidel ei täheldatud mõju totalsilizumabi ekspositsioonile.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totalsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides RA ja GCaA patsientidel ei ilmnenu vanuse, soo ega etnilise päritolu mõju totalsilizumabi farmakokineetikale.

sJIA ja pJIA patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused kinnitasid, et keha suurus on ainuke muutuja, millel on märkimisväärne mõju totalsilizumabi farmakokineetikale, sealhulgas eliminatsioonile ja imendumisele, seega tuleb annuse määramisel arvestada kehakaalu (vt tabelid 8 ja 9).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest IgG1 monoklonaalsetel antikehadel ei arvata olevat seosmist kartsinogeenset potentsiaali.

Olemasolevad mittekliinilised andmed näitasid IL-6 toimet pahaloomuliste kasvajate progressioonile ja apoptoosi resistentsusele erinevate vähivormide suhtes. Need andmed ei näita vähi tekke ja progresseerumise riski ravi ajal totalsilizumabiga. Lisaks ei täheldatud proliferatiivseid muutusi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus makaakidel või IL-6 vaegusega hiirtel.

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita mõju fertiilsusele ravi ajal totalsilizumabiga. Makaakidega läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus ei täheldatud toimet endokriin- ja reproduktiivse süsteemi elunditele, samuti ei muutunud IL-6 vaegusega hiirtel reproduktsioonivõime. Totalsilizumabi manustamisel makaakidele gestatsiooni alguses ei täheldatud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele või embrüo/loote arengule. Kuid kõrge süsteemse ekspositsiooni ($> 100 \times$ inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/päevas suure annuse rühmas täheldati platseebo ja teiste väiksema annuse rühmadega võrreldes abortide ja embrüo/loote suremuse vähest suurenemist. Kuigi IL-6 ei tundu olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost totalsilizumabiga.

Ravi hiire analoogiga ei olnud noortele hiirtele toksiline. Eriti ei tekkinud skeleti kasvu, immuunfunktsiooni ja sugulise küpsemise häireid.

Totalsilizumabi mittekliiniline ohutusprofiil makaakidel ei näita erinevust intravenoosse ja subkutaanse manustamise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin (pH reguleerimiseks)
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks)
Arginiin/arginiinvesinikkloriid
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist saab süstlit säilitada kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstlit välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Karbile tuleb märkida pakendi külmkapist väljavõtmise kellaaeg ja kuupäev. Visake süstel ära, kui see on olnud külmkapist väljas üle 2 nädala. Ärge kasutage süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid, näiteks sooja vett.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,9 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on fikseeritud nõel. Süstel on suletud jäiga nõelakaitse (elastomeertihend polüpropüleenkestas) ja korgiga (fluorovaigust kattega butüülkummi).

Pakendis on 4 süstlit ja mitmikpakendis 12 (3 pakendit 4 süstliga) süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

RoActemra on ühekordselt kasutatavas süstlis, mis on varustatud nõela kaitsva kattega. Pärast süstli külmpakist väljavõtmist ja enne süstimist peab sellel laskma vähemalt 25...30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (18 °C...28 °C). Süstlit ei tohi loksutada. Pärast katte eemaldamist peab süstimist alustama 5 minuti jooksul, et vältida ravimpreparaadi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui süstlit ei kasutata 5 minuti jooksul pärast katte eemaldamist, tuleb see visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut süstlit.

Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, tuleb süstel visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut süstlit.

Ärge kasutage ravimpreparaati, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mis ei ole värvitu kuni kergelt kollakas või kui mõni süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Süstlis sisalduva RoActemra manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/492/007
EU/1/08/492/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2009
Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 25. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 162 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 162 mg RoActemra't (totsilizumabi) 0,9 ml-s.

RoActemra on rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) tüüpi monoklonaalne antikeha.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 162 mg/0,9 ml pen-süstel sisaldab 0,18 mg (0,2 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis (ACTPen).

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,5...6,5 ja osmolaalsus 200...372 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

RoActemra kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

- raske, aktiivse ja progresseeruva RA raviks täiskasvanutel, keda ei ole varem MTXiga ravitud.
- mõõduka kuni raske aktiivse RA raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust või kes ei talunud eelnevat ravi ühe või enama haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga (HMR) või tuumori nekroosi faktori (TNF) antagonistiga.

Nendel patsientidel võib RoActemra't kasutada monoteraapiana MTXi talumatuse puhul või kui MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

On tõestatud, et RoActemra kombinatsioonis MTXiga vähendab röntgenoloogiliselt hinnatud liigesekahjustuse progresseerumise kiirust ja parandab füüsilist funktsiooni.

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (sJIA)

RoActemra on näidustatud aktiivse sJIA raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel.

RoActemra't võib kasutada monoteraapiana (kui esineb MTXi talumatus või ravi MTXiga on sobimatu) või kombinatsioonis MTXiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)

RoActemra kombinatsioonis MTXiga on näidustatud pJIA (reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust MTXi eelneval kasutamisel.

RoActemra't võib manustada monoteraapiana, kui esineb MTXi talumatus või MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

Hiidrakuline arteriit (GCA)

RoActemra on näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Totsilizumabi subkutaanset ravimvormi manustatakse ühekordselt kasutatava pen-süstliga. Ravi peab alustama RA, sJIA, pJIA ja/või hiidrakulise arteriidi (*giant cell arteritis*, GCA) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Pen-süstlit ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel, kellel on õhema nahaaluskoe kihi tõttu oht süstida ravimit lihasesse.

Esimese süste peab tegema vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsient või lapsevanem/hooldaja tohib seda ravimpreparaati ise süstida ainult juhul, kui arst selle sobivaks hindab ja patsient või lapsevanem/hooldaja nõustub vajaduse korral tehtava meditsiinilise jälgimisega ning on omandanud õige süstimistehnika.

Patsiendid, kes lähevad totsilizumabi intravenoosselt ravilt üle ravimi subkutaansele manustamisele, peavad esimese subkutaanse annuse manustama järgmise intravenoosse annuse manustamiseks ettenähtud ajal vastava ettevalmistuse saanud tervishoiutöötaja järelevalve all.

Kõikidele RoActemra'ga ravi saavatele patsientidele peab andma patsiendi kaardi.

Tuleb hinnata, kas patsient või tema lapsevanem/hooldaja on sobilik ravimit ise kodus subkutaanselt süstima ning patsiente või lapsevanemat/hooldajat tuleb juhendada enne uue annuse manustamist, et allergilise reaktsiooni sümptomitest tuleb teavitada arsti. Tõsise allergilise reaktsiooni sümptomite ilmnemisel vajavad patsiendid kohest arstiabi (vt lõik 4.4).

Annustamine

RAga patsiendid

Soovitav annus on 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas.

Patsientide totsilizumabi intravenoosselt ravimvormilt totsilizumabi subkutaansele fikseeritud annust sisaldavale ravimvormile üleviimise kohta on andmeid piiratud hulgal. Järgida tuleb ravimi üks kord nädalas manustamisskeemi.

Intravenoosselt ravimvormilt subkutaansele ravimvormile üleminekul peab esimese subkutaanse annuse manustama järgmise ettenähtud intravenoosse annuse asemel vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all.

GCAga patsiendid

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas kombinatsioonis vähenevates annustes glükokortikoidraviga. Pärast glükokortikoidide ärajätmist võib seda ravimpreparaati kasutada üksinda. Totsilizumabi monoterapiat ei tohi kasutada ägenemiste korral (vt lõik 4.4).

GCA kroonilise olemuse tõttu peab üle 52 nädala kestev ravi tuginema haiguse aktiivsusele, arsti äranägemisele ja patsiendi valikule.

RA ja GCAga patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 × kõrgem normivahemiku ülempiirist (<i>Upper Limit of Normal</i> , ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava(te) HMRI(de) (RA) või immunomoduleerivate ravimite (GCA) annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides vähendada tosilizumabi manustamise sagedust üle nädala manustatavate süsteteni või katkestada ravi kunialaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) väärtuste normaliseerumiseni. Alustada ravi uuesti üks kord nädalas või üle nädala manustatavate süstetega, nagu kliiniliselt näidustatud.
> 3...5 × ULN	Katkestada ravi, kuni väärtused on < 3 × ULN, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 × ULN puhul. Püsiva suurenemise korral > 3 × ULN (kinnitatud korduva määramisega, vt lõik 4.4) ravi lõpetada.
> 5 × ULN	Lõpetada ravi.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt tosilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/l$.

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/l$)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada tosilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb > $1 \times 10^9/l$, alustada ravi uuesti, süstides ravimit üle nädala, ja suurendada manustamise sagedust üks kord nädalas manustatavate süsteteni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
ANC < 0,5	Lõpetada ravi.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu l$)	Tegevus
50...100	Katkestada tosilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on > $100 \times 10^3/\mu l$, alustada ravi uuesti, süstides ravimit üle nädala, ja suurendada manustamise sagedust üks kord nädalas manustatavate süsteteni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
< 50	Lõpetada ravi.

RA ja GCAga patsiendid

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb tegemata tosilizumabi igapäevane subkutaanne süste 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsiendil jääb tegemata tosilizumabi üle nädala manustatav subkutaanne süste 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama kohe ja järgmise annuse selle manustamiseks ettenähtud päeval.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole tosilizumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel peab hoolikalt jälgima neerufunktsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole tosilizumabi kasutamist uuritud. Soovitusi annustamise kohta ei ole seetõttu võimalik anda.

Lapsed

Tosilizumabi subkutaanse ravimvormi ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni alla 1 aasta vanuseni ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Annuse muutus peab põhinema ainult patsiendi kehakaalu järjekindlal muutusel aja jooksul. Tosilizumabi võib kasutada üksinda või kombinatsioonis MTXiga.

sJIAga patsiendid

Soovitav annus üle 12-aastastele patsientidele on 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas patsientidele, kes kaaluvad 30 kg või enam, või 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel patsientidele, kes kaaluvad vähem kui 30 kg.

Pen-süstlit ei tohi kasutada alla 12-aastaste laste raviks.

Tosilizumabi subkutaanseks manustamiseks peab patsiendi kehakaal olema vähemalt 10 kg.

pJIAga patsiendid

Soovitav annus üle 12-aastastele patsientidele on 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel patsientide puhul, kes kaaluvad 30 kg või enam, või 162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel patsientide puhul, kes kaaluvad vähem kui 30 kg.

Pen-süstlit ei tohi kasutada alla 12-aastaste laste raviks.

sJIA ja pJIAga patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu

Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava MTXi ja/või teiste ravimpreparaatide annust muuta või ravi lõpetada ning tosilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise olukorra hindamiseni. Kuna sJIA või pJIA korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab otsus katkestada ravi tosilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1 kuni $3 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides katkestada totsilizumabi kasutamine kuni ALATi/ASATi väärtuste normaliseerumiseni.
> $3 \times$ kuni $5 \times \text{ULN}$	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine, kuni väärtused on $< 3 \times \text{ULN}$, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1 kuni $3 \times \text{ULN}$ puhul.
> $5 \times \text{ULN}$	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^9/\text{l}$)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5 kuni 1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb $> 1 \times 10^9/\text{l}$, alustada ravi uuesti.
ANC < 0,5	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Väike trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud $\times 10^3/\mu\text{l}$)	Tegevus
50 kuni 100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on $> 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, alustada ravi uuesti.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

sJIA või pJIAga patsientidel ei ole uuritud totsilizumabi annustamissageduse muutmist laboratoorsete kõrvalekallete tõttu.

Totsilizumabi subkutaanse ravimvormi ohutus ja efektiivsus lastel muude haiguste kui sJIA või pJIA puhul ei ole tõestatud.

Intravenoosse ravimvormi kohta olemasolevad andmed näitavad, et kliinilist paranemist täheldatakse 12 nädala jooksul pärast totsilizumabiga ravi alustamist. Patsientidel, kellel selle aja jooksul paranemise ilminguid ei esine, peab ravi jätkamist hoolega kaaluma.

Vahelejäänud annus

Kui sJIAga patsiendil jääb totalsilizumabi subkutaanne üks kord nädalas manustatav süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, peab teda juhendama, et unustatud annus tuleb manustada järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsiendil jääb totalsilizumabi subkutaanne iga 2 nädala järel manustatav süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, peab teda juhendama, et unustatud annus tuleb manustada kohe ja järgmine annus selleks ettenähtud päeval.

Kui pJIAga patsiendil jääb totalsilizumabi subkutaanne süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, peab ta annuse manustama niipea kui meelde tuleb ning manustama järgmise annuse tavalisel ettenähtud ajal. Kui patsiendil jääb totalsilizumabi subkutaanne süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas rohkem kui 7 päeva või ta ei ole kindel, millal ravimit süstida, tuleb helistada arstile või apteekrile.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on subkutaanseks manustamiseks.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid seda ravimpreparaati ise süstida, kui nad on arsti hinnangul sobilikud seda tegema. Kogu pen-süstli sisu (0,9 ml) tuleb manustada subkutaanse süstena. Soovitavaid süstekohti (kõhu-, reie- ja õlavarrepiirkond) tuleb vahetada ning ravimit ei tohi kunagi süstida sünnimärkide ja armide piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumiga, punetav, kõva või ei ole intaktne.

Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Pen-süstlis sisalduva RoActemra manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

RoActemra subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

RoActemra subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud manustamiseks sJIAga lastele, kelle kehakaal on alla 10 kg.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kõik näidustused

Infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, kaasa arvatud totalsilizumabi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Ravi ei tohi alustada ägeda infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3). Totalsilizumabi manustamise peab katkestama juhul, kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui infektsioon on saadud kontrolli alla (vt lõik 4.8). Ettevaatlik peab olema juhul, kui selle ravimpreparaadi kasutamist kaalutakse patsientidel, kellel on anamneesis retsidiveeruv või krooniline infektsioon või kes põevad haigust (nt divertikuliit, diabeet ja interstiitsiaalne kopsuhaigus), mis võib soodustada infektsioonide teket.

Patsientidel, kes saavad immunosupressante nagu totalsilizumab, on tähtis tõsise infektsiooni õigeaegne avastamine, sest ägeda faasi reaktantide pärssimise tõttu võivad väheneda ägeda infektsiooni nähud ja

sümptomid. Totsilizumabi toimet C-reaktiivsele valgule (CRV), neutrofiilidele ja infektsiooninähtudele peab arvesse võtma siis, kui hinnatakse võimaliku infektsiooni esinemist. Patsiente (kelle hulka kuuluvad väiksemad sJIA või pJIA diagnoosiga lapsed, kes ei pruugi olla võimelised oma sümptomeid kirjeldama) ja sJIA või pJIAga patsientide lapsevanemaid/hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust arstiga, kui tekivad infektsioonile viitavad sümptomid, et tagada nende kiire hindamine ja sobiv ravi.

Tuberkuloos

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb kõikidele patsientidele enne totsilizumabiga ravi alustamist teha latentse tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele peab enne ravi alustamist määrama standardse antimükobakteriaalse ravi. Arstid peavad meeles pidama, et tuberkuliini nahatest ja verest tehtav gamma-interferooni test võivad anda valenegatiivse tulemuse, eriti raskesti haigetel ja immuunokomprimeeritud patsientidel.

Patsiente ja sJIA või pJIAga patsientide lapsevanemaid/hooldajaid tuleb juhendada, et nad pöörduksid arsti poole, kui neil tekivad selle ravimpreparaadi kasutamise ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebrilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

RA bioloogiliste ravimite kasutamisel on kirjeldatud viiruste (nt B-hepatiidi viiruse) reaktiveerumist. Totsilizumabi kliinilistes uuringutes ei saanud osaleda patsiendid, kellel oli hepatiidi test positiivne.

Divertikuliidi komplikatsioonid

Totsilizumabiga ravi saavatel patsientidel on aeg-ajalt kirjeldatud perforatsiooni juhtusid divertikuliidi komplikatsioonidena (vt lõik 4.8). Seda ravimpreparaati tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis soolehaavand või divertikuliit. Kui patsiendil tekivad sümptomid, mis võivad viidata tüsistunud divertikuliidile, nagu kõhuvalu, verejooks ja/või ebaselge põhjusega sooletegevuse muutus koos palavikuga, peab teda koheselt uurima, et avastada varakult divertikuliit, mis võib olla seotud seedetrakti perforatsiooni tekkega.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totsilizumabiga seoses on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt lõppeda surmaga patsientidel, kellel on eelneva ravi ajal totsilizumabiga esinenud ülitundlikkusreaktsioone hoolimata premedikatsiooniks manustatud steroididest ja antihistamiinikumidest. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel peab totsilizumabi manustamise kohe katkestama, alustama sobivat ravi ja lõpetama ravi püsivalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

Ravi totsilizumabiga, eriti kui seda manustatakse koos MTXiga, võib olla seotud maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemisega, seetõttu peab olema ettevaatlik, kui kaalutakse aktiivse maksahaiguse või maksakahjustusega patsientide ravimist (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hepatotoksilisus

Totsilizumabi kasutamisel on sageli kirjeldatud maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduvat või vahelduvat kerget ja möödukat suurenemist (vt lõik 4.8). Nende muutuste suurenenud esinemissagedust täheldati totsilizumabi kasutamisel kombinatsioonis ravimpreparaatidega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt MTX). Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda muude maksafunktsiooni testide teostamist (sh bilirubiini määramist).

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud tõsise maksakahjustuse, sealhulgas ägeda maksapuudulikkuse, hepatiidi ja ikteruse teket (vt lõik 4.8). Raske maksakahjustus tekkis vahemikus 2 nädalat kuni rohkem kui 5 aastat pärast ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Ettevaatlik peab olema, kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on ALATi või ASATi aktiivsus $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ravigeelsed ALATi või ASATi väärtused $> 5 \times \text{ULN}$.

RA, GCA, pJIA ja sJIAga patsientidel tuleb ALATi/ASATi aktiivsust kontrollida iga 4...8 nädala järel esimesel kuuel ravikuul ning seejärel iga 12 nädala järel. Maksa aminotransferaaside aktiivsusel põhinevad annuse muutmise, sealhulgas totalsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALATi või ASATi aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilide ja trombotsüütide arvu vähenemine on tekkinud pärast ravi totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg kombinatsioonis MTXiga (vt lõik 4.8). Patsientidel, keda on eelnevalt ravitud TNF antagonistiga, võib esineda suurem risk neutropeenia tekkeks.

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totalsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/\text{l}$. Ettevaatlik peab olema kaaludes ravi alustamist patsientidel, kellel on madal trombotsüütide arv (st trombotsüütide arv alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Ravi jätkamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel ilmneb ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Raske neutropeeniaga võib kaasneda suurem risk tõsiste infektsioonide tekkeks, kuigi totalsilizumabi kliinilistes uuringutes ei ole seni ilmnenu kindlat seost neutrofiilide arvu languse ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel.

RA ja GCAGA patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu jälgida 4...8 nädalat pärast ravi alustamist ning seejärel vastavalt kliinilisele tavapraktikale. Neutrofiilide absoluutarvul ja trombotsüütide arvul põhinevad annuse muutmise soovitusel vt lõik 4.2.

sJIA või pJIAga patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu kontrollida teise manustamise ajal ja seejärel kooskõlas hea kliinilise tavaga (vt lõik 4.2).

Lipiidi väärtused

Totalsilizumabiga ravitud patsientidel on täheldatud lipiidide, sh üldkolesterooli, madala tihedusega lipoproteiini (*low-density lipoprotein*, LDL), kõrge tihedusega lipoproteiini (*high-density lipoprotein*, HDL) ja triglütseriidide sisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel ei täheldatud ateroogeensete näitajate tõusu ning üldkolesterooli tõus reageeris ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Kõigil patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kohalikele ravijuhenditele.

Neuroloogilised häired

Arstid peavad tähelepanu pöörama sümptomitele, mis võivad viidata esmasele kesknärvisüsteemi demüeliniseerivale haigusele. Selle tekkevõimalus totalsilizumabi kasutamisel on praegu teadmata.

Pahaloomulised kasvaja

RAga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. See risk võib suurened immunomoduleerivate ravimite kasutamisel. Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata pahaloomuliste kasvaja võimalikku esinemissagedust pärast kokkupuudet totalsilizumabiga. Pikaajalised ohutusuurinud on käimas.

Vaktsinatsioonid

Selle ravimpreparaadiga samaaegselt ei tohi manustada elus- või elus nõrgestatud vaktsiine, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Randomiseeritud avatud uuringus olid totalsilizumabi ja MTXiga ravitud täiskasvanud RAg patsiendid võimelised nii 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kui teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiini manustamise järgselt saavutama efektiivse immuunvastuse, mis oli võrreldav ainult MTXi saanud patsientidel täheldatud immuunvastusega. Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele patsientidele (eriti lastele ja eakatele) kõik vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele juhiste. Elusvaktsiinide manustamise ja ravi alustamise vaheline intervall peab olema kooskõlas kehtivate vaktsinatsioonijuhistega immunosupressiivsete ravimite kasutamise kohta.

Kardiovaskulaarne risk

RAg patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil peab osana tavaravist ohjama ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totalsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega RAg patsientidel. Seda ravimpreparaati ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

GCAg patsiendid

Totsilizumabi monoterapiat ei tohi kasutada haiguse ägenemiste korral, kuna antud juhul ei ole efektiivsus tõestatud. Glükokortikoidide manustamisel peab lähtuma meditsiinilisest hinnangust ja ravijuhendist.

sJIAg patsiendid

sJIAg patsientidel võib tekkida makrofaagide aktivatsiooni sündroom (MAS), mis on tõsine eluohtlik seisund. Kliinilistes uuringutes ei ole hinnatud totalsilizumabi kasutamist aktiivse MASi episoodi ajal.

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,18 mg polüsorbaat 80 igas 162 mg/0,9 ml pen-süstlis, mis on võrdne 0,2 mg/ml-ga. Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Tuleb arvestada patsiendi teadaolevate allergiatega.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Totsilizumabi 10 mg/kg ühekordse annuse manustamisel koos MTXiga annuses 10...25 mg üks kord nädalas ei olnud kliiniliselt olulist mõju MTXi ekspositsioonile.

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud MTXi, MSPVAde või kortikosteroidide toimet totalsilizumabi kliirensile RAg patsientidel. GCAG patsientidel ei täheldatud kortikosteroidide kumulatiivse annuse mõju totalsilizumabi ekspositsioonile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärssivad tsütokiinid, näiteks IL-6, mis stimuleerivad kroonilist põletikku. Seega võib tugevatoimelise tsütokiini inhibeeriva ravi, nagu totalsilizumabi kasutuselevõtmise järgselt CYP450 ekspressioon suurened.

In vitro uuringud inimese kultiveeritud hepatotsüütidega näitasid, et IL-6 põhjustas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 ekspressiooni vähenemist. Totsilizumabi toimel normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RAG patsientidel läbi viidud uuringus vähenes üks nädal pärast totalsilizumabi ühekordse annuse manustamist simvastatiini (CYP3A4) sisaldus 57%, tasemeni, mis oli sarnane või veidi suurem kui tervetel isikutel täheldatud.

Totsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel peab jälgima individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon, deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, fenütoiin, tsüklosporiin või bensodiasepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Totsilizumabi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Ühes loomkatses on suure annuse kasutamisel ilmnenud iseenesliku aborti/embrüo-loote surma riski suurenemine (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas totsilizumab eritub rinnapiima. Loomadel ei ole totsilizumabi eritumist piima uuritud. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine RoActemra'ga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

RoActemra mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt peeringlus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on saadud 4510-lt kliinilistes uuringutes totsilizumabi saanud patsiendilt; enamus neist patsientidest osales täiskasvanute RA uuringutes ($n = 4009$) ning ülejäänud andmed on saadud GCA ($n = 149$), pJIA ($n = 240$) ja sJIA ($n = 112$) uuringutest. Nendel näidustustel on totsilizumabi ohutusprofiil sarnane ja eristamatu.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit, peavalu, hüpertensioon ja ALATi aktiivsuse suurenemine.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid tõsised infektsioonid, divertikuliidi komplikatsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud totsilizumabi kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus kõrvaltoime teatiste, kirjanduses avaldatud ja mittesekkuvatest uuringutest saadud juhtude põhjal ning need on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside (OSK) järgi. Iga kõrvaltoime esinemissageduse kategooria on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Totsilizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>	Divertikuliit		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenია, hüpo-fibrinogeneemia			
Immuun-süsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriin-süsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper-kolesteroleemia *		Hüper-triglütserideemia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa-kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa-puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neeru-kivitõbi		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid			

MedDRA OSK	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Uuringud		Maksa amino-transferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

* Sisaldab väärtuste tõusu, mida on täheldatud osana rutiinsest laboratoorsest kontrollist (vt tekst allpool)

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

³ See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgse järelevalve käigus, aga seda ei täheldatud kontrollitud kliinilistes uuringutes. Esinemissageduse kategooria hinnati 95% usaldusvahemiku ülempiirina, mis arvutati kõigi kliinilistes uuringutes totalsilizumabiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (subkutaanne manustamine)

RAga patsiendid

Totsilizumabi subkutaanse manustamise ohutust RA korral hinnati topeltpimesas kontrollitud mitmekeskuselises uuringus SC-I. SC-I oli samaväärsuse uuring, mis võrdles üks kord nädalas manustatud 162 mg ja intravenoosselt manustatud 8 mg/kg efektiivsust ja ohutust 1262-l RAga patsiendil. Kõik patsiendid said foonravi mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Subkutaanselt manustatud totalsilizumabi ohutus ja immunogeensus olid kooskõlas intravenoosse totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi ja ettenägematu kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1). Subkutaanse ravi rühmas täheldati süstekoha reaktsioonide suuremat esinemissagedust kui platseebo subkutaansel manustamisel intravenoosse ravi rühmades.

Süstekoha reaktsioonid

Uuringu SC-I 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul oli süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 10,1% (64/631) ja 2,4% (15/631) vastavalt totalsilizumabi ja platseebo (intravenoosse ravi rühmas) subkutaansel manustamisel üks kord nädalas. Süstekoha reaktsioonid (sh punetus, sügelus, valu ja verevalum) olid kerged kuni keskmise raskusega. Enamik taandus ilma igasuguse ravita ja ühegi reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada.

Immunogeensus

Uuringus SC-I uuriti 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 625 patsiendil, keda raviti totalsilizumabiga annuses 162 mg üks kord nädalas. Viiel patsiendil (0,8%) tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad, nendest kõigil tekkisid neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad. Ühel patsiendil esines IgE isotüüp (0,2%).

Uuringus SC-II uuriti 6-kuulise kontrollitud perioodi jooksul totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 434 patsiendil, keda raviti totalsilizumabiga annuses 162 mg üle nädala. Seitsmel patsiendil (1,6%) tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad; nendest kuuel (1,4%) tekkisid neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad. Neljal patsiendil esines IgE isotüüp (0,9%).

Ei täheldatud korrelatsiooni antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 2,9%-l patsientidest, kes said üks kord nädalas manustatavat subkutaanset ravi.

Puudus selge seos neutrofiilide arvu allapoole taset $1 \times 10^9/l$ langemise ja tõsiste infektsioonide esinemise vahel.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 6-kuulises kliinilises uuringus SC-I ei avastatud ühelgi üks kord nädalas subkutaanset annust saanud patsiendil trombotsüütide arvu langust $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ vastavalt 6,5%-l ja 1,4%-l patsientidest, kes said üks kord nädalas manustatavat subkutaanset ravi.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 6-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus SC-I avastati 19%-l patsientidest püsiv üldkolesterooli tõus $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totalsilizumabi subkutaansel manustamisel üks kord nädalas.

sJIAga patsiendid

Subkutaanse totalsilizumabi ohutusprofiili hinnati 51-l sJIAga lapsel (vanuses 1...17 aastat). Üldiselt olid sJIAga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RAg patsientidel täheldatutele (vt lõik 4.8).

Infektsioonid

Subkutaanse totalsilizumabiga ravitud sJIAga patsientidel oli infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totalsilizumabiga ravitud sJIAga patsientidel täheldatuga.

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkisid süstekoha reaktsioonid kokku 41,2%-l (21/51) sJIAga patsientidest. Kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha punetus, sügelus, valu ja turse. Enamik kirjeldatud süstekoha reaktsioone olid 1. raskusastme juhud, kõik kirjeldatud süstekoha reaktsioonid olid mittetõsised ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada ega katkestada.

Immunogeensus

Subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) oli uuringu alguses totalsilizumabi vastaste antikehade suhtes testitud 51-st patsiendist 46-l (90,2%) olemas vähemalt üks pärast uuringu algust tehtud analüüsi tulemus. Ühelgi patsiendil ei ilmnenu pärast uuringu algust positiivset totalsilizumabi vastaste antikehade leidu.

Laboratoorsed kõrvalekalded

52-nädalases avatud subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkis 23,5%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/\text{l}$. Trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ tekkis 2%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest. ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ tekkis vastavalt 9,8%-l ja 4,0%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest.

Lipiidi väärtused

52-nädalases avatud subkutaanse manustamise uuringus (WA28118) tekkis vastavalt 23,4%-l ja 35,4%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli väärtuse suurenemine $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ja üldkolesterooli väärtuse suurenemine $\geq 200 \text{ mg/dl}$ mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

pJIAga patsiendid

Subkutaanse totalsilizumabi ohutusprofiili hinnati ka 52-l pJIAga lapsel. Totsilizumabi kasutamise kogukestus pJIA kogu ekspositsiooni populatsioonis oli 184,4 patsiendiaastat intravenoosse ja 50,4 patsiendiaastat subkutaanse totalsilizumabi puhul. Üldiselt oli pJIAga patsientidel täheldatud ohutusprofiil kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga, välja arvatud süstekoha reaktsioonide osas (vt tabel 1). pJIAga patsientidel oli subkutaansete süstete järgselt süstekoha reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanud RAg patsientidel.

Infektsioonid

Subkutaanse totalsilizumabi uuringus oli subkutaanse totalsilizumabiga ravi saanud pJIAga patsientidel infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totalsilizumabiga ravi saanud pJIAga patsientidel täheldatuga.

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaansel manustamisel tekkisid süstekoha reaktsioonid kokku 28,8%-l (15/52) pJIAga patsientidest. Süstekoha reaktsioonid tekkisid 44%-l patsientidest, kes kaalusid 30 kg või enam, ja 14,8%-l alla 30 kg kaaluvatest patsientidest. Kõige sagedasemad süstekoha reaktsioonid olid süstekoha punetus, turse, verevalum, valu ja sügelus. Kõik kirjeldatud süstekoha reaktsioonid olid mittetõsised 1. raskusastme juhud ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi lõpetada ega katkestada.

Immunogeensus

Subkutaanse manustamise uuringus tekkisid 5,8%-l (3/52) positiivsed neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad ilma tõsise või kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimiseta. Üks patsient nendest kolmest lahkus seejärel uuringust. Ei täheldatud seost antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Laboratoorsed kõrvalekalded

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi kogu ekspositsiooni populatsioonis tekkis 15,4%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/l$. ALATi või ASATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ tekkis vastavalt 9,6%-l ja 3,8%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest. Ühelgi subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsiendil ei tekkinud trombotsüütide arvu vähenemist $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Lipiidi väärtused

Subkutaanse manustamise uuringus tekkis vastavalt 14,3%-l ja 12,8%-l patsientidest uuringu alustamise järgselt LDL-kolesterooli väärtuse suurenemine ≥ 130 mg/dl ja üldkolesterooli väärtuse suurenemine ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

GCAGA patsiendid

Subkutaanse totalsilizumabi ohutust on hinnatud ühes III faasi uuringus (WA28119), kus osales 251 GCAGA patsienti. Uuringu 12-kuulise topeltpimedat platseebokontrolliga perioodi jooksul oli ravi kestus totalsilizumabiga kokku 138,5 patsiendiaastat. Ravirühmades täheldatud üldine ohutusprofiil oli kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga (vt tabel 1).

Infektsioonid

Infektsioonide/tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli tasakaalus totalsilizumabi üks kord nädalas manustamise rühma (200,2/9,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ning platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma (156,0/4,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja platseebo pluss 52-nädalase annuse vähendamise rühma (210,2/12,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) vahel.

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkis subkutaanse süste kohas kõrvaltoime kokku 6%-l (6/100) patsientidest. Ühestki süstekoha reaktsioonist ei teatatud kui tõsisest kõrvaltoimest ning ühegi süstekoha reaktsiooni tõttu ei olnud vaja ravi katkestada.

Immunogeensus

Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkisid ühel patsiendil (1,1%; 1/95) positiivsed neutraliseerivad totalsilizumabi vastased antikehad, kuigi mitte IgE isotüübi antikehad. Antud patsiendil ei ilmnunud ülitundlikkusreaktsiooni ega süstekoha reaktsiooni.

Neutrofiilid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 4%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas. Seda ei täheldatud kummaski platseebo pluss prednisooni vähenevate annuste rühmas.

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis ühel patsiendil (1%; 1/100) totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas ühekordne möödud trombotsüütide arvu langus $< 100 \times 10^3/\mu l$ ilma sellega seotud verejooksu tekketa. Trombotsüütide arvu langust alla $100 \times 10^3/\mu l$ ei täheldatud kummaski platseebo pluss prednisooni vähenevate annuste rühmas.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis ALATi aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ 3%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes 2%-ga platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas ja mitte ühegi juhuga platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas. ASATi aktiivsuse suurenemine $> 3 \times \text{ULN}$ tekkis 1%-l patsientidest totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes mitte ühegi juhuga kummaski platseebo pluss prednisooni annuse vähendamise rühmas.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrollitud kliinilises uuringus tekkis 34%-l patsientidest püsiv üldkolesterooli tõus $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 15%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (intravenoosne manustamine)

RAga patsiendid

Totsilizumabi ohutust on uuritud viies III faasi topeltpimedas kontrolliga uuringus ja nende uuringute jätkufaasis (vt lõik 5.1).

Kontrolli üldpopulatsiooni kuuluvad kõik patsiendid iga põhiuuringu topeltpimedast faasist alates randomiseerimisest kuni raviskeemi esimese muutuse või kahe aasta täitumiseni. Neljas uuringus kestis kontrolliperiood 6 kuud ja ühes uuringus kuni 2 aastat. Topeltpimedates kontrolliga uuringutes said 774 patsienti totsilizumabi annuses 4 mg/kg kombinatsioonis MTXiga, 1870 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg kombinatsioonis MTXiga / teiste HMRidega ning 288 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg monoterapiana.

Totsilizumabi üldpopulatsioon hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe totsilizumabi annuse kas topeltpimedas kontrolliperioodi jooksul või uuringute avatud jätkufaasis. 4009-st selle populatsiooni patsiendist 3577 said ravi vähemalt 6 kuud, 3296 vähemalt ühe aasta, 2806 said ravi vähemalt kaks aastat ja 1222 kolm aastat.

Infektsioonid

6-kuulistest kontrollitud uuringutes oli kõikide infektsioonide esinemissagedus, mida kirjeldati 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi ravi kasutamisel, 127 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 112 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli infektsioonide üldine esinemissagedus totsilizumabi kasutamisel 108 juhtu 100 ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta.

6-kuulistest kontrollitud kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRide kasutamisel 5,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 3,9 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Monoterapia uuringus oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 3,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta totsilizumabi rühmas ja 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta MTXi rühmas.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli tõsiste infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsisteks infektsioonideks (millest mõned lõppesid surmaga) olid aktiivne tuberkuloos, mis võib esineda intra- või ekstrapulmonaalse vormina, invasiivsed kopsuinfektsioonid, sh kandidiaas, aspergilloos, koktsiidoidmükoos ja *pneumocystis jirovecii* kopsupõletik, tselluliit, *herpes zoster*, gastroenteriit, divertikuliit, sepsis ja bakteriaalne artriit. Kirjeldatud on ka oportunistlike infektsioonide juhtusid.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kopsufunktsiooni häirete korral võib suureneka risk infektsioonide tekkeks. Turuletuleku järgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sealhulgas pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga.

Seedetrakti perforatsioon

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli totalsilizumabi ravi puhul kirjeldatud seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,26 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Seedetrakti perforatsiooni juhtudest teatati ravi ajal peamiselt divertikuliidi komplikatsioonidena, sh generaliseerunud mädane peritoniit, seedetrakti alumise osa perforatsioon, fistul ja abstsess.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-l patsientidest totalsilizumabi 8 mg/kg pluss HMRi ravi rühmas ja 5,1%-l patsientidest platseebo pluss HMRi ravi rühmas. Infusiooni ajal kirjeldatud ilminguteks olid peamiselt hüpertensiooni episoodid; 24 tunni jooksul pärast infusiooni lõppu kirjeldatud kõrvaltoimed olid peavalu ja nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria). Need kõrvaltoimed ei olnud ravi limiteerivad.

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus (kokku 8 patsiendil 4009-st, 0,2%) oli mitmeid kordi suurem 4 mg/kg kui 8 mg/kg annuse puhul. Kliiniliselt olulisi ülitundlikkusreaktsioone, mis olid seotud totalsilizumabi kasutamisega ja vajasisid ravi katkestamist, kirjeldati kokku 56 patsiendil 4009-st (1,4%), kes said ravi kontrollitud ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totalsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud surmaga lõppenud anafülaksia ravi ajal intravenoosse totalsilizumabiga (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes uuriti totalsilizumabi vastaste antikehade esinemist kokku 2876 patsiendil. 46 patsiendist (1,6%), kellel tekkisid totalsilizumabi vastased antikehad, kuuel tekkis sellega seotud meditsiiniliselt oluline ülitundlikkusreaktsioon, mille tõttu lõpetati ravi püsivalt viiel juhul. Kolmekümnel patsiendil (1,1%) tekkisid neutraliseerivad antikehad.

Neutrofiilid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 3,4%-l patsientidest, kes said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRi, ning < 0,1%-l patsientidest, kes said platseebot ja HMRi. Ligikaudu pooltel patsientidest, kellel tekkis ANC langus $< 1 \times 10^9/l$, ilmnes see 8 nädala jooksul pärast ravi alustamist. ANC langust alla $0,5 \times 10^9/l$ kirjeldati 0,3%-l patsientidest, kes said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss HMRi. Kirjeldatud on koos neutropeeniaga kulgevaid infektsioone.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid neutrofiilide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Trombotsüüdid

6-kuulistes kontrollitud uuringutes tekkis trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 1,7%-l patsientidest, keda raviti totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg pluss HMRidega, ning < 1%-l patsientidest, kes said platseebot pluss HMRe. Trombotsüütide arvu vähenemisega ei kaasnenud verejooksude teket.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid trombotsüütide arvu languse iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

6-kuulistes kontrollitud uuringutes täheldati ALATi/ASATi aktiivsuse mööduvat suurenemist > $3 \times \text{ULN}$ 2,1%-l totalsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9%-l MTXi, 6,5%-l 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRe ja 1,5%-l platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide (nt MTX) lisamine totalsilizumabi monoteraapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemist > $5 \times \text{ULN}$ täheldati 0,7%-l totalsilizumabi monoteraapiat ja 1,4%-l totalsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totalsilizumabiga. Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul oli 8 mg/kg totalsilizumabi + HMRiga ravitud patsientidel rutiinse laboratoorse analüüsi käigus saadud indirektse bilirubiini sisalduse üle normivahemiku ülempiiri tõusu esinemissagedus 6,2%. Kokku 5,8%-l patsientidest tekkis indirektse bilirubiini sisalduse suurenemine > $1...2 \times \text{ULN}$ ja 0,4%-l patsientidest > $2 \times \text{ULN}$.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid ALATi/ASATi aktiivsuse suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lipiidiiväärtused

6-kuulistes kontrollitud uuringutes on sageli kirjeldatud lipiidide, nt üldkolesterooli, triglütseriidide, LDL-kolesterooli ja/või HDL-kolesterooli sisalduse suurenemist. Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus leiti, et ligikaudu 24%-l patsientidest, kes said totalsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Lipiidiiväärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Topeltpimeda kontrollitud perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidiiväärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrollitud uuringutes täheldatuga.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Totsilizumabi üleannustamise kohta on andmeid vähe. Kirjeldatud on ühte juhusliku üleannustamise juhtu, kus hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

Tõsiseid kõrvaltoimeid ei täheldatud tervetel vabatahtlikel, kellele manustati ühekordse annusena kuni 28 mg/kg, kuigi tekkis annust limiteeriv neutropeenia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC07.

Toimemehhanism

Totsilizumab seondub spetsiifiliselt nii lahustuvate kui membraaniga seondunud IL-6 retseptoritega (sIL-6R ja mIL-6R). Totsilizumab inhibeerib sIL-6R ja mIL-6R poolt vahendatud signaale. IL-6 on pleiotroopne proinflammatoorne tsütokiin, mida toodavad mitmesugust tüüpi rakud, sh T- ja B-rakud, monotsüüdid ja fibroblastid. IL-6 osaleb erinevates füsioloogilistes protsessides, nagu T-rakkude aktivatsioon, immunoglobuliini sekretsiooni indutseerimine, akuutse faasi valgusünteesi indutseerimine maksas ja vereloome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Totsilizumabi RA kliinilistes uuringutes on täheldatud CRV, erütrotsüütide settimise kiiruse (ESR), seerumi amüloid A (SAA) ja fibrinogeeni kiiret vähenemist. Kooskõlas toimega akuutse faasi reaktantidele oli ravi totsilizumabiga seotud trombotsüütide arvu vähenemisega normivahemiku piirides. Täheldati hemoglobiinisalduse suurenemist läbi totsilizumabi poolt põhjustatud IL-6 toime vähenemise heptsidiini produktsioonile, et suurendada raua saadavust. Ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiridesse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul.

GCA kliinilises uuringus WA28119 täheldati CRV ja ESR-i sarnast kiiret vähenemist koos erütrotsüütide keskmise hemoglobiinisalduse vähesa suurenemisega. Tervetel isikutel, kellele manustati totsilizumabi intravenoosselt annustes 2...28 mg/kg või subkutaanselt annustes 81...162 mg, oli neutrofiilide absoluutarvu langus suurim 2...5 päeva pärast manustamist. Seejärel taastus neutrofiilide algtaase annusest sõltuvalt viisil.

RA ja GCAga patsientidel ilmneb totsilizumabi manustamise järgselt (tervete isikutega) võrreldav neutrofiilide absoluutarvu langus (vt lõik 4.8).

Subkutaanne manustamine

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Subkutaanselt manustatud totsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel ning radioloogilise ravivastuse põhjal on hinnatud kahes randomiseeritud, topeltpimedas, kontrollitud, mitmekeskuselises uuringus. Uuringus I (SC-I) pidid patsiendid olema üle 18-aastased ja neil pidi olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud keskmise raskusega kuni raske aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 4 valulikku ja 4 turses liigest. Kõik patsiendid said foonravi mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringus II (SC-II) pidi üle 18-aastastel patsientidel olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud keskmise raskusega kuni raske aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest.

Totsilizumabi iga 4 nädala järel manustatavalt 8 mg/kg intravenoosselt annuselt üks kord nädalas manustatavale 162 mg subkutaansele annusele üleminekul muutuvad patsiendil ravimi ekspositsiooni väärtused. Muutuse ulatus varieerub sõltuvalt patsiendi kehakaalust (muutus on suurem väikese kehakaaluga ja väiksem suurema kehakaaluga patsientidel), kuid kliiniline ravivastus on kooskõlas intravenoosset ravi saanud patsientidel täheldatuga.

Kliiniline ravivastus

Uuringus SC-I hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse RAga patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toime, sh ühe või enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF

inhibiitori kasutamisel. Uuringus SC-I randomiseeriti 1262 patsienti vahekorras 1 : 1 saama tosilizumabi subkutaanset annust 162 mg nädalas või tosilizumabi intravenooset annust 8 mg/kg iga nelja nädala järel kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 ravivastuse saavutanud patsientide protsendi erinevus 24. nädalal. Uuringu SC-I tulemused on toodud tabelis 2.

Tabel 2. ACR ravivastused uuringus SC-I (patsientide %) 24. nädalal

	SC-I ^a	
	TCZ s.c. 162 mg üks kord nädalas + HMR n = 558	TCZ i.v. 8 mg/kg + HMR n = 537
ACR 20 24. nädalal	69,4%	73,4%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR 50 24. nädalal	47,0%	48,6%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR 70 24. nädalal	24,0%	27,9%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

HMR = haiguse kulgu modifitseerivad antireumaatilised ravimid

TCZ = tosilizumab

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

a = protokollijärgne populatsioon

Uuringus SC-I osalenud patsientidel oli ravieelne keskmine haiguse aktiivsuse skoor (DAS28) 6,6 ja 6,7 vastavalt subkutaanse ja intravenoosse ravi rühmas. 24. nädalal täheldati mõlemas ravirühmas DAS28 olulist vähenemist ravieelsest väärtusest (keskmist paranemist) 3,5 võrra ning DAS28 kliinilise remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutas võrreldav protsent patsiente subkutaanse (38,4%) ja intravenoosse (36,9%) ravi rühmades.

Radioloogiline ravivastus

Subkutaanselt manustatud tosilizumabi kasutamisel saavutatud radioloogilist ravivastust hinnati topeeltpimedas kontrollitud mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid aktiivse RAg patsiendid (SC-II). Uuringus SC-II hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse RAg patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toimet, sh ühe või enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF inhibiitori kasutamisel. Patsiendid pidid olema üle 18-aastased ja neil pidi olema ACR kriteeriumide alusel diagnoositud aktiivne RA ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest. Uuringus SC-II randomiseeriti 656 patsienti vahekorras 2 : 1 saama tosilizumabi subkutaanset annust 162 mg üle nädala või platseebot kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga.

Uuringus SC-II hinnati radioloogiliselt struktuuraalse liigesekahjustuse pidurdumist, mida väljendati van der Heijde modifitseeritud keskmise Sharpi koguskoori (mTSS) muutusena ravieelsest. 24. nädalal demonstreeriti liigesekahjustuse pidurdumist, kusjuures radioloogilist progressiooni esines oluliselt vähem tosilizumabi subkutaanselt manustamisel platseeboga võrreldes (keskmine mTSS 0,62 vs. 1,23, $p = 0,0149$ (van Elteren)). Need tulemused on kooskõlas intravenoosse tosilizumabiga ravitud patsientidel täheldatuga.

Uuringus SC-II täheldati 24. nädalal ACR 20 ravivastust 60,9%-l, ACR 50 ravivastust 39,8%-l ja ACR 70 ravivastust 19,7%-l patsientidest, kellele manustati tosilizumabi subkutaanselt üle nädala; platseebo kasutamisel saavutas ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastuse vastavalt 31,5%, 12,3% ja 5,0% patsientidest. Subkutaanse ravi rühmas oli keskmine ravieelne DAS28 väärtus 6,7 ja platseeborühmas 6,6. 24. nädalal täheldati subkutaanse ravi rühmas DAS28 olulist langust 3,1 võrra ravieelsest; platseeborühmas oli vastav väärtus 1,7. DAS28 < 2,6 saavutas 32,0% subkutaanse ravi rühma ja 4,0% platseeborühma patsientidest.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

Uuringus SC-I oli HAQ-DI keskmine langus ravieelsest kuni 24. nädalani 0,6 nii subkutaanse kui intravenoosse ravi rühmas. 24. nädalaks HAQ-DI kliiniliselt olulise paranemise (muutus ravieelsega võrreldes $\geq 0,3$ ühikut) saavutanud patsientide protsent oli samuti võrreldav subkutaanse (65,2%) ja intravenoosse (67,4%) ravi rühmas; kaalutud erinevus oli -2,3% (95% CI -8,1, 3,4). 24. nädalal täheldatud SF-36 psüühilise komponendi skoori keskmine muutus ravieelsest oli 6,22 subkutaanse ravi ja 6,54 intravenoosse ravi rühmas; füüsilise komponendi skoori keskmine muutus ravieelsest oli samuti sarnane – 9,49 subkutaanse ravi ja 9,65 intravenoosse ravi puhul.

Uuringus SC-II oli HAQ-DI keskmine langus ravieelsest kuni 24. nädalani oluliselt suurem patsientidel, kes said üle nädala subkutaanset ravi totalsilizumabiga (0,4), kui platseebot saanud patsientidel (0,3). 24. nädalaks HAQ-DI kliiniliselt olulise paranemise (muutus ravieelsega võrreldes $\geq 0,3$ ühikut) saavutanud patsientide protsent oli suurem üle nädala manustatava subkutaanse ravi (58%) kui platseebo kasutamisel (46,8%). SF-36 (psüühilise ja füüsilise komponendi skooride keskmine muutus) oli oluliselt suurem totalsilizumabi subkutaanse ravi rühmas (6,5 ja 5,3) kui platseeborühmas (3,8 ja 2,9).

Subkutaanne manustamine sJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) ja ohutuse uuring (WA28118) viidi läbi sJIAga lastel vanuses 1...17 aastat, et kindlaks teha totalsilizumabi sobiv subkutaanne annus, millega saavutada intravenoosse raviga võrreldavad FK/FD ja ohutusnäitajad.

Sobilikele patsientidele annustati totalsilizumabi vastavalt kehakaalule: patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg ($n = 26$) said 162 mg totalsilizumabi üks kord nädalas ja patsiendid kehakaaluga alla 30 kg ($n = 25$) said 162 mg totalsilizumabi iga 10 päeva ($n = 8$) või iga 2 nädala järel ($n = 17$) 52 nädala jooksul. Nendest 51 patsiendist 26 (51%) ei olnud varem ravi saanud ning 25 (49%) olid saanud intravenoosset totalsilizumabi ja läksid uuringu alguses üle totalsilizumabi subkutaansele manustamisele.

Eksperimentaalsed efektiivsustulemused mõlema kehakaalu rühma (alla 30 kg ja ≥ 30 kg) patsientidel näitasid, et subkutaanne totalsilizumab viis kogu uuringu jooksul kõigi eksperimentaalsete efektiivsusnäitajate, sealhulgas juveniilse artriidi haiguse aktiivsuse skoori (JADAS)-71 paranemiseni varem totalsilizumabi mittesaanud patsientidel ja kõigi eksperimentaalsete efektiivsusnäitajate püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenooselt ravilt üle subkutaansele ravile.

Subkutaanne manustamine pJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline FK/FD ja ohutuse uuring viidi läbi pJIAga lastel vanuses 1...17 aastat, et kindlaks teha totalsilizumabi sobiv subkutaanne annus, millega saavutada intravenoosse raviga võrreldavad FK/FD ja ohutusnäitajad.

Sobilikele patsientidele annustati totalsilizumabi vastavalt kehakaalule: patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg ($n = 25$) said 162 mg totalsilizumabi iga 2 nädala järel ja patsiendid kehakaaluga alla 30 kg ($n = 27$) said 162 mg totalsilizumabi iga 3 nädala järel 52 nädala jooksul. Nendest 52 patsiendist 37 (71%) ei olnud varem ravi saanud ning 15 (29%) olid saanud intravenoosset ravi ja läksid uuringu alguses üle subkutaansele ravile.

Totsilizumabi subkutaanse raviskeemiga 162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg kaaluvatel patsientidel ja 162 mg iga 2 nädala järel ≥ 30 kg kaaluvatel patsientidel saavutatakse FK ekspositsioon ja FD vastused, mille puhul on efektiivsus- ja ohutustulemused sarnased pJIA korral heaks kiidetud totalsilizumabi intravenoossete raviskeemide kasutamisel saavutatutega.

Eksperimentaalsed efektiivsustulemused mõlema kehakaalu rühma (alla 30 kg ja ≥ 30 kg) patsientidel näitasid, et subkutaanne totalsilizumab viis kogu uuringu jooksul juveniilse artriidi haiguse aktiivsuse skoori (JADAS)-71 mediaani paranemiseni varem ravi mittesaanud patsientidel ja (JADAS)-71 mediaani püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenoosselt ravilt üle subkutaansele ravile.

Subkutaanne manustamine *GCaAga patsiendid*

Kliiniline efektiivsus

Uuring WA28119 oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga III faasi paremusuuring, mille eesmärk oli hinnata totalsilizumabi efektiivsust ja ohutust GCAga patsientidel.

Kakssada viiskümmend üks (251) esmakordselt avaldunud või ägenemistega kulgeva GCAga patsienti kaasati uuringusse ja määrati ühte neljast ravirühmast. Uuring koosnes 52-nädalasest pimendatud perioodist (esimene osa), millele järgnes 104-nädalane avatud jätkuperiood (teine osa). Teise osa eesmärk oli kirjeldada pikaajalist ohutust ja efektiivsuse püsimist pärast 52 nädalat kestnud ravi totalsilizumabiga, uurida ägenemiste määra ja ravivajadust peale 52 nädalat ning heita pilk ravimpreparaadi võimalikule pikaajalisele steroidide säästvale toimele.

Totsilizumabi kahte subkutaanset annust (162 mg üks kord nädalas ja 162 mg igal teisel nädalal) võrreldi kahe erineva platseebo kontrollrühmaga; randomiseerimine toimus vahekorras 2 : 1 : 1 : 1.

Kõik patsiendid said baasravi glükokortikoidiga (prednisooniga). Mõlemas totalsilizumabiga ravitud rühmas ja ühes platseeborühmas järgiti eelnevalt kindlaksmääratud prednisooni annuse vähendamise skeemi 26 nädala jooksul, samal ajal kui teises platseeborühmas järgiti eelnevalt kindlaksmääratud prednisooni annuse vähendamise skeemi 52 nädala jooksul, mis vastab rohkem tavapraktikas kasutatule.

Glükokortikoidravi kestus skriiningu ajal ja enne totalsilizumabi (või platseebo) manustamise algust oli sarnane kõigis 4 ravirühmas (vt tabel 3).

Tabel 3. Kortikosteroidravi kestus skriiningu ajal uuringus WA28119

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Kestus (päevades)				
Keskmine (SD)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaan	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – max	6 – 63	12 – 82	1 – 87	9 – 87

s.c. = subkutaanne

Saavutati esmane efektiivsuse tulemusnäitaja, mida hinnati patsientide protsendi järgi, kes saavutasid 52. nädalaks steroidivaba püsiva remissiooni totalsilizumabi pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisel võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisega (tabel 4).

Saavutati ka põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, mis põhines samuti patsientide protsendil, kes saavutasid 52. nädalaks püsiva remissiooni, võrreldes totalsilizumabi pluss 26-nädalast prednisooni annuse vähendamise skeemi platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemiga (tabel 4).

Statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet täheldati totsilizumabi puhul võrreldes platseeboga steroidivaba püsiva remissiooni saavutamisel 52. nädalaks totsilizumabi pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisel võrreldes platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemi kasutamisega.

Tabelis 4 on toodud 52. nädalaks püsiva remissiooni saavutanud patsientide protsent.

Teisesed tulemusnäitajad

Esimese GCA ägenemiseni kulunud aja hindamisel ilmnas oluliselt väiksem ägenemise risk totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmaga ning totsilizumabi subkutaanse igal teisel nädalal manustamise rühmas võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmaga (võrrelduna 0,01 olulisuse nivool). Totsilizumabi subkutaanne üks kord nädalas manustatav annus viis ka ägenemise riski kliiniliselt olulise vähenemiseni võrreldes platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamisega patsientidel, kellel esines uuringuga liitumise ajal ägenemistega kulgev GCA või esmakordselt avaldunud haigus (tabel 4).

Glükokortikoidi kumulatiivne annus

Prednisooni kumulatiivne annus 52. nädalal oli oluliselt väiksem totsilizumabi kahes annuserühmas kui kahes platseeborühmas (tabel 4). Eraldi analüüsis, mis hõlmas esimese 52 nädala jooksul GCA ägenemise korral päästeravina prednisooni saanud patsiente, varieerus prednisooni kumulatiivne annus suurel määral. Päästeravi mediaanannused totsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmas olid vastavalt 3129,75 mg ja 3847 mg. Mõlemad annused on märkimisväärselt väiksemad kui platseebo pluss 26-nädalase ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas (vastavalt 4023,5 mg ja 5389,5 mg).

Tabel 4. Uuringu WA28119 efektiivsuse tulemused

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Esmane tulemusnäitaja				
****Püsiv remissioon (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Põhiline teisene tulemusnäitaja				
Püsiv remissioon (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Muud teised tulemusnäitajad				
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
Glükokortikoidi kumulatiivne annus (mg)				
mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal [§] Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (paremuse esmaste ja põhiliste teiseste testide olulisuse läviväärtus)

***Kirjeldav p-väärtus < 0,005

****Ägenemine: GCA nähtude või sümptomite taasteke ja/või ESR ≥ 30 mm/h – vajalik on prednisooni annuse suurendamine

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

Püsiv remissioon: remissioon 12. nädalast kuni 52. nädalani – patsiendid peavad järgima uuringuplaanis määratletud prednisooni annuse vähendamise skeemi

¹ kliinilise remissiooni ja haiguse esimese ägenemise vahelise ajaperioodi (päevades) analüüs

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

[§] statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitiheduste suhe

CI = usaldusvahemik

s.c. = subkutaanne

Elukvaliteedi tulemused

Uuringus WA28119 eraldati SF-36 tulemused füüsilise ja psüühilise komponendi koondskoorideks (vastavalt PCS ja MCS). PCS keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli suurem (näidates suuremat paranemist) totalsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmades [vastavalt 4,10; 2,76] kui kahes platseeborühmas [platseebo pluss 26 nädalat; -0,28, platseebo pluss 52 nädalat; -1,49], kuigi statistiliselt oluline erinevus ($p = 0,0024$) ilmnes ainult totalsilizumabi üks kord nädalas pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma ja platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühma võrdlemisel (5,59; 99% CI: 8,6; 10,32). MCS keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli nii totalsilizumabi üks kord nädalas kui igal teisel nädalal manustamise rühmas [vastavalt 7,28; 6,12] suurem kui platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas [2,84] (kuigi erinevused ei olnud statistiliselt olulised [$p = 0,0252$ üks kord nädalas, $p = 0,1468$ igal teisel nädalal manustamise puhul]) ja sarnane platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas täheldatuga [6,67].

Patsiendi üldhinnangut haiguse aktiivsusele hinnati 0...100 mm visuaalsel analoogskaalal (VAS). Patsiendi üldhinnangu VAS-i keskmine muutus uuringu algusest 52. nädalani oli väiksem (näidates suuremat paranemist) totalsilizumabi üks kord nädalas ja igal teisel nädalal manustamise rühmades [vastavalt -19,0; -25,3] kui kummaski platseeborühmas [platseebo pluss 26 nädalat; -3,4, platseebo pluss 52 nädalat; -7,2], kuigi statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseeboga [platseebo pluss 26-nädalane annuse vähendamine $p = 0,0059$ ja platseebo pluss 52-nädalane vähendamine $p = 0,0081$] ilmnes ainult totalsilizumabi igal teisel nädalal manustamise pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas.

FACIT-väsimuse skoori muutus uuringu algusest 52. nädalani arvutati kõigi rühmade kohta. Skooride keskmine [SD] muutus oli järgmine: totalsilizumabi üks kord nädalas pluss 26 nädalat 5,61 [10,115], totalsilizumabi igal teisel nädalal pluss 26 nädalat 1,81 [8,836], platseebo pluss 26 nädalat 0,26 [10,702] ning platseebo pluss 52 nädalat -1,63 [6,753].

EQ5D skooride muutus uuringu algusest 52. nädalani oli totalsilizumabi üks kord nädalas pluss 26 nädalat puhul 0,10 [0,198], totalsilizumabi igal teisel nädalal pluss 26 nädalat puhul 0,05 [0,215], platseebo pluss 26 nädalat puhul 0,07 [0,293] ja platseebo pluss 52 nädalat puhul -0,02 [0,159].

Nii FACIT-väsimuse kui EQ5D suuremad skoorid näitavad paranemist.

Intravenoosne manustamine

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel on hinnatud viies randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus. Uuringutes I...V osalesid patsiendid vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli aktiivset reumatoidartriiti diagnoositud ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumide järgi ning kellel esines uuringueelselt vähemalt kaheksa valulikku ja kuus turses liigest.

Uuringus I manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel monoteraapiana. Uuringutes II, III ja V manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel koos MTXiga ning seda võrreldi platseebo ja MTXi manustamisega. Uuringus IV manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel kombinatsioonis teiste HMRidega ning seda võrreldi platseebo ja teiste HMRide manustamisega. Kõigis viies uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide protsent, kes saavutasid 24. nädalaks ACR 20 ravivastuse.

Uuringus I hinnati 673 patsienti, keda ei olnud kuue kuu jooksul enne randomiseerimist ravitud MTXiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat MTXi ravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt MTXi saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana. Võrdlusrühmas manustati üks kord nädalas MTXi (annust suurendati kaheksa nädala jooksul 7,5 mg-st maksimaalselt 20 mg-ni nädalas).

Uuringus II, mis oli kaheaastane uuring planeeritud analüüsides 24., 52. ja 104. nädalal, hinnati 1196 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel pimeravina 52 nädala vältel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas). Pärast 52. nädalat võisid kõik patsiendid saada avatud ravi totsilizumabiga annuses 8 mg/kg. 86% uuringu lõpetanud patsientidest, kes algselt randomiseeriti saama platseebot + MTXi, said teisel aastal avatud totsilizumabi annuses 8 mg/kg. Esmane tulemusnäitaja 24. nädalal oli patsientide protsent, kes saavutasid ACR 20 ravivastuse. 52. ja 104. nädalal olid täiendavateks esmasteks tulemusnäitajateks liigesekahjustuse vältimine ja füüsilise funktsiooni paranemine.

Uuringus III hinnati 623 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust MTXi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas).

Uuringus IV hinnati 1220 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust olemasoleva reumatoloogilise ravi (sh ühe või enama HMRi) kasutamisel. Totsilizumabi annuses 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses HMRidega.

Uuringus V hinnati 499 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust või kes ei talunud ühte või enam TNF antagonistit. Ravi TNF antagonistiga lõpetati enne randomiseerimist. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses MTXiga (10...25 mg nädalas).

Kliiniline ravivastus

Kõikides uuringutes olid 8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel 6. kuul statistiliselt oluliselt kõrgemad ACR 20, 50, 70 ravivastuse määrad kui kontrollrühmas (tabel 5). Uuringus I demonstreeriti 8 mg/kg totsilizumabi paremust võrreldes aktiivse võrdlusravimi MTXiga.

Ravitoime oli sarnane sõltumata reumatoidfaktori leiust, vanusest, soost, rassist, eelnevate ravikordade arvust või haiguse staatuselt. Aeg toime saabumiseni oli lühike (juba teisel nädalal) ning ravivastuse ulatus paranes jätkuvalt ravi kestuse pikenedes. Avatud jätku-uuringutes I...V täheldati ravivastuse püsimumist 3 aasta jooksul.

8 mg/kg totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati ACR ravivastuse kõikide üksikkomponentide olulist paranemist, sh valulike ja turses liigeste arv; patsientide ja arsti üldhinnang; võimelisusindeksi skoorid; valu hindamine ja CRV võrreldes platseebot pluss MTXi või teisi HMRe saanud patsientidega kõikides uuringutes.

Uuringutes I...V osalenud patsientidel oli haiguse aktiivsuse skoor (*Disease Activity Score*, DAS28) uuringueelselt 6,5...6,8. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati kontrollrühmaga (1,3...2,1) võrreldes DAS28 olulist vähenemist algväärtusest (keskmist paranemist) 3,1...3,4 võrra. 24. nädalaks DAS28 kliinilise remissiooni ($\text{DAS28} < 2,6$) saavutanud patsientide protsent oli oluliselt suurem totsilizumabi (28...34%) kui kontrollrühma patsientidel (1...12%). Uuringus II saavutas 104. nädalaks $\text{DAS28} < 2,6$ 65% patsientidest võrreldes 48%-ga 52. nädalal ja 33%-ga 24. nädalal.

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,03$). Sarnaselt oli DAS28 remissiooni ($\text{DAS28} < 2,6$) saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 31% vs. 16%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi kui 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,0001$).

Tabel 5. ACR ravivastused platseebo/MTX/ HMRide kontrollitud uuringutes (patsientide %)

	Uuring I AMBITION		Uuring II LITHE		Uuring III OPTION		Uuring IV TOWARD		Uuring V RADIATE	
nä- dal	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + HMR	PBO + HMR	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 - totsilizumab
 MTX - metotreksaat
 PBO - platseebo
 HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR

Väljendunud kliiniline ravivastus

Pärast 2 aastat kestnud ravi totsilizumabi pluss MTXiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR 70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

Uuringus II hinnati patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust MTXi kasutamisel, liigesekahjustuse pidurdumist radioloogiliselt ning seda väljendati modifitseeritud Sharpi skoori ja selle komponentide, erosiivsuse astme ja liigesepilu kitsenemise skoori muutusena. Liigesekahjustuse pidurdumist demonstreeriti koos oluliselt väiksema radioloogilise progressiooniga totsilizumabi saanud patsientidel kui võrdlusrühmas (tabel 6).

Uuringu II avatud jätku-uuringus oli totsilizumabi ja MTXiga ravitud patsientidel strukturealse liigesekahjustuse progresseerumine teisel raviaastal püsivalt pidurdunud. 104. nädalal oli Sharp-Genanti koguskoori keskmine muutus ravieelsega võrreldes oluliselt väiksem patsientidel, kes randomiseeriti saama totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss MTXi ($p < 0,0001$) võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot pluss MTXi.

Tabel 6. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

	PBO + MTX (+ TCZ alates 24. nädalast) n = 393	TCZ 8 mg/kg + MTX n = 398
Sharp-Genanti koguskoor	1,13	0,29*
Erosiivsuse aste	0,71	0,17*
JSN skoor	0,42	0,12**

PBO - platseebo
 MTX - metotreksaat
 TCZ - totsilizumab
 JSN - liigesepilu kitsenemine
 * - $p \leq 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX
 ** - $p < 0,005$, TCZ vs. PBO + MTX

Pärast üheaastast ravi totsilizumabi ja MTXiga ei esinenud 85% patsientidest (n = 348) strukturealse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss MTXi saanud patsientidel (n = 290) ($p \leq 0,001$). See jäi püsima pärast kahte ravიაastat (83%; n = 353). Üheksakümne kolmel protsendil (93%; n = 271) patsientidest ei esinenud progresseerumist 52...104. nädalani.

Terviseiga seotud ja elukvaliteedi näitajad

Totsilizumabiga ravitud patsientide puhul täheldati kõikide patsiendi poolt kirjeldatud näitajate (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*, HAQ-DI), SF-36 (*Short Form-36*) ja FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) paranemist. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati HAQ-DI skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMR-e saanud patsientidega. Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 totsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + MTXi rühmas. Totsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

Totsilizumabi puhul täheldati 24. nädalal hemoglobiinisalduse statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMR-idega ($p < 0,0001$). Keskmine hemoglobiinisaldus suurenes teiseks nädalaks ja püsis normivahemiku piirides kuni 24. nädalani.

Totsilizumab versus adalimumab monoterapiaga

Uuringu VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 RAGA patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi intravenoosse infusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot subkutaanse süstena iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi subkutaanse süstena (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebot intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel.

Totsilizumabi puhul täheldati statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet adalimumabiga võrreldes haiguse aktiivsuse ohjamisel ravi algusest kuni 24. nädalani esmase tulemusnäitaja (DAS28 muutus) ja kõikide teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 7).

Tabel 7. Uuringu VI (WA19924) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) n = 162	TCZ + platseebo (s.c.) n = 163	p-väärtus ^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Teisesed tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(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
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

^a p-väärtust on kohandatud haigusest haaratud piirkonna ja RA kestuse järgi kõikide tulemusnäitajate puhul ning lisaks ravieelse väärtuse järgi kõikide jätkuvate tulemusnäitajate puhul.

^b Puuduvad andmed võrdsustati ravile mittereageerimisega. Mitmesuse kontrollimiseks kasutati Bonferroni-Holmi meetodit

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

ADA = adalimumab

TCZ = totsilizumab

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totalsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli ravirühmade vahel tasakaalus (totalsilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Totalsilizumabi rühmas täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane võrreldes tabeliga 1. Totalsilizumabi rühmas kirjeldati infektsioone ja infestatsioone suurema esinemissagedusega (48% vs. 42%), tõsiste infektsioonide esinemissageduse osas erinevust ei olnud (3,1%). Mõlema uuringuravi puhul oli laboratoorsete ohutusnäitajate muutuste iseloom sarnane (neutrofiilide ja trombotsüütide arvu langus, ALATi ja ASATi aktiivsuse suurenemine ning lipiidide sisalduse suurenemine), kuid muutuse ulatus ja väljendunud kõrvalekallete sagedus olid suuremad totalsilizumabi kui adalimumabi puhul. Neljal (2,5%) totalsilizumabi rühma patsiendil ja kahel (1,2%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 3. või 4. raskusastme neutrofiilide arvu langus. Üheteistkümmel (6,8%) totalsilizumabi rühma patsiendil ja viiel (3,1%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 2. või suurema raskusastme ALATi aktiivsuse suurenemine. Keskmine LDL suurenemine algväärtusest oli 0,64 mmol/l (25 mg/dl) totalsilizumabi rühma patsientide ja 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabi rühma patsientide seas. Totalsilizumabi rühmas täheldatud ohutus oli kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi või ettenägematu kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Totalsilizumabi farmakokineetikat iseloomustab mittelineaarne eliminatsioon, mis on lineaarse kliirensi Michaelis-Menteni eliminatsiooni kombinatsioon. Eliminatsiooni mittelineaarne osa viib ekspositsiooni suurenemiseni, mis on suurem kui proportsionaalne annusega. Totalsilizumabi farmakokineetilised näitajad aja jooksul ei muutu. Kuna kogukliirens sõltub totalsilizumabi kontsentratsioonist seerumis, on totalsilizumabi poolväärtusaeg samuti kontsentratsioonist sõltuv ja varieerub sõltuvalt seerumikontsentratsiooni tasemest. Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ükskõik millises uuritud patsiendipopulatsioonis ei ole seni näidanud seost näilise kliirensi ja ravimivastaste antikehade esinemise vahel.

Intravenoosne manustamine

RAga patsiendid

Totalsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 RAga patsienti, kellele manustati 1 tund kestva infusiooni teel 4 või 8 mg/kg totalsilizumabi iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul või 162 mg totalsilizumabi subkutaanselt kas üks kord nädalas või üle nädala 24 nädala jooksul.

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine $\pm$ SD) saadi 8 mg/kg totalsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\times$ µg/ml, minimaalne kontsentratsioon ($C_{\min}$) = $15,9 \pm 13,1$ µg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon ($C_{\max}$) = $182 \pm 50,4$ µg/ml. Akumulatsiooni suhe oli AUC ja $C_{\max}$ puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. $C_{\min}$ puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul toimuval mittelineaarsel kliirensil. Püsiseisund saavutati $C_{\max}$ puhul pärast esimest manustamist ning AUC ja $C_{\min}$ puhul vastavalt 8 ja 20 nädala pärast. Totalsilizumabi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ suurenesid kehakaalu suurenemisel. Kehakaalu ≥ 100 kg puhul olid totalsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) püsiseisundi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ µg $\times$ h/ml, $24,4 \pm 17,5$ µg/ml ja $226 \pm 50,3$ µg/ml, mis on suuremad ülalkirjeldatud keskmistest ekspositsiooni väärtustest patsientidel (st kõikide kehakaalu väärtuste puhul). Totalsilizumabi annuse-ravivastuse kõver lameneb suurema ekspositsiooni korral, mille tulemuseks on efektiivsuse väiksem suurenemine kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totalsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid annuseid infusiooni kohta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

RAga patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 3,72 l ja perifeerne jaotusruumala 3,35 l, mille tulemusena oli tasakaaluseisundi jaotusruumala 7,07 l.

Eritumine

Intravenoosse manustamise järgselt on totsilizumabi eliminatsioon vereringest kahefaasiline. Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning see oli 9,5 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

Totsilizumabi $t_{1/2}$ oli kontsentratsioonist sõltuv. Tasakaaluseisundis vähenes 8 mg/kg manustamisel iga 4 nädala järel efektiivne $t_{1/2}$ koos kontsentratsiooniga manustamisintervalli vahemiku 18. päevast 6. päevani.

Lineaarsus

Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad ei muutunud aja jooksul. Iga nelja nädala järel manustatud 4 ja 8 mg/kg annuste puhul täheldati AUC ja C_{min} enam kui annusega proportsionaalset suurenemist. C_{max} suurenes proportsionaalselt annusega. Tasakaaluseisundis olid AUC ja C_{min} väärtused 3,2 ja 30 korda suuremad 8 mg/kg kui 4 mg/kg annuse puhul.

Subkutaanne manustamine

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 RAg patsienti, kes said 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas, 162 mg subkutaanselt üle nädala või 4 või 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel 24 nädala jooksul.

Totsilizumabi farmakokineetilised näitajad ei muutunud aja jooksul. 162 mg annuse manustamisel üks kord nädalas olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi AUC_{1nädal}, C_{min} ja C_{max} vastavalt $7970 \pm 3432 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $43,0 \pm 19,8 \mu\text{g/ml}$ ja $49,8 \pm 21,0 \mu\text{g/ml}$. Akumulatsiooni suhe oli AUC, C_{min} ja C_{max} puhul vastavalt 6,32, 6,30 ja 5,27. Tasakaaluseisund saavutati AUC, C_{min} ja C_{max} puhul pärast 12 nädalat.

162 mg annuse manustamisel üle nädala olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi AUC_{2nädalat}, C_{min} ja C_{max} vastavalt $3430 \pm 2660 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $5,7 \pm 6,8 \mu\text{g/ml}$ ja $13,2 \pm 8,8 \mu\text{g/ml}$. Akumulatsiooni suhe oli AUC, C_{min} ja C_{max} puhul vastavalt 2,67, 6,02 ja 2,12. Tasakaaluseisund saavutati AUC ja C_{min} puhul pärast 12 nädalat ja C_{max} puhul pärast 10 nädalat.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist RAg patsientidele oli totsilizumabi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg (t_{max}) 2,8 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 79%.

Eritumine

Subkutaanse manustamise puhul on kontsentratsioonist sõltuv $t_{1/2}$ kuni 13 päeva 162 mg manustamisel üks kord nädalas ja 5 päeva 162 mg manustamisel üle nädala RAg patsientidele tasakaaluseisundis.

Subkutaanne manustamine

sJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetikat sJIAga patsientidel iseloomustas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 140 patsienti, kes said 8 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 10 päeva või 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Ekspositsiooni väärtuste kohta pärast totsilizumabi subkutaanset manustamist alla 2 aasta vanustele ja alla 10 kg kaaluvatele sJIAga patsientidele on andmeid piiratud hulgal.

Totsilizumabi subkutaansel manustamisel peab sJIAga patsientide kehakaal olema vähemalt 10 kg (vt lõik 4.2).

Tabel 8. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaaluseisundis pärast subkutaanset manustamist sJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg üks kord nädalas ≥ 30 kg	162 mg iga 2 nädala järel alla 30 kg
$C_{\max}$ (µg/ml)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
$C_{\min}$ (µg/ml)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C_{keskm} (µg/ml)	91,3 $\pm$ 40,4	101 $\pm$ 43,2
Akumulatsiooni $C_{\max}$	3,66	1,88
Akumulatsiooni $C_{\min}$	4,39	3,21
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	4,28	2,27

* τ = 1 nädal või 2 nädalat kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 162 mg manustamisel nii üks kord nädalas kui iga 2 nädala järel.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist sJIAga patsientidele oli imendumise poolväärtusaeg ligikaudu 2 päeva ja subkutaanse ravimvormi biosaadavus sJIAga patsientidel 95%.

Jaotumine

sJIAga lastel oli tsentraalne jaotusruumala 1,87 l ja perifeerne jaotusruumala 2,14 l, mille tulemusena oli tasakaaluseisundi jaotusruumala 4,01 l.

Eritumine

Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja sJIAga lastel oli see väärtus 5,7 ml/h. Pärast subkutaanset manustamist on tasakaaluseisundis manustamisintervalli vältel totsilizumabi efektiivne $t_{1/2}$ sJIAga patsientidel kuni 14 päeva 162 mg manustamisel nii üks kord nädalas kui iga 2 nädala järel.

Subkutaanne manustamine

pJIAga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetikat pJIAga patsientidel iseloomustas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 237 patsienti, kes said 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 10 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg) või 162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Tabel 9. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaaluseisundis pärast subkutaanset manustamist pJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg iga 2 nädala järel ≥ 30 kg	162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$29,4 \pm 13,5$	$75,5 \pm 24,1$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$11,8 \pm 7,08$	$18,4 \pm 12,9$
C_{keskm} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,72	1,32
Akumulatsiooni $C_{\min}$	3,58	2,08
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = 2 nädalat või 3 nädalat kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Pärast intravenoosset manustamist saavutati ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaal alla 30 kg) ja 16. nädalaks 8 mg/kg (kehakaal ≥ 30 kg) annuse puhul. Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest subkutaanse 162 mg manustamisel nii iga 2 nädala kui iga 3 nädala järel.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist pJIAga patsientidele oli imendumise poolväärtusaeg ligikaudu 2 päeva ja subkutaanse ravimvormi biosaadavus pJIAga patsientidel 96%.

Jaotumine

pJIAga lastel oli tsentraalne jaotusruumala 1,97 l ja perifeerne jaotusruumala 2,03 l, mille tulemusena oli tasakaaluseisundi jaotusruumala 4,0 l.

Eritumine

pJIAga patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas keha suurusega seotud mõju lineaarsele kliirensile, seega tuleb arvesse võtta kehakaalu põhised annustamist (vt tabel 9).

Pärast subkutaanset manustamist oli tasakaaluseisundis manustamisintervalli vältel totsilizumabi efektiivne $t_{1/2}$ pJIAga patsientidel kuni 10 päeva kehakaalu < 30 kg puhul (162 mg subkutaanselt iga 3 nädala järel) ja kuni 7 päeva kehakaalu ≥ 30 kg puhul (162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel). Intravenoosse manustamise järel läbib totsilizumab vereringest kahefaasilise eliminatsiooni. Totsilizumabi kogukliirens oli kontsentratsioonist sõltuv ning selle moodustab lineaarse ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja see oli 6,25 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis osa totsilizumabi väikeste kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

Subkutaanne manustamine

GCAGA patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks GCAGA patsientidel kasutati populatsiooni farmakokineetilist mudelit analüüsi andmestiku põhjal, mis hõlmas 149 GCAGA patsienti, kes said 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas või 162 mg subkutaanselt igal teisel nädalal. Väljatöötatud mudel oli sama struktuuriga nagu populatsiooni farmakokineetiline mudel, mis töötati välja varem RAGA patsientidelt saadud andmete põhjal (vt tabel 10).

Tabel 10. Prognoositud keskmised $\pm$ SD tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetilised näitajad pärast subkutaanset manustamist GCA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	Subkutaanne manustamine	
	162 mg igal teisel nädalal	162 mg üks kord nädalas
$C_{\max}$ (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_{keskmine} (µg/ml)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulatsiooni $C_{\max}$	2,18	8,88
Akumulatsiooni C_{trough}	5,61	9,59
Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = 2 nädalat või 1 nädal kahe subkutaanse raviskeemi puhul

Tasakaalukontsentratsiooni seisundi profiil pärast totsilizumabi üks kord nädalas manustamist oli peaaegu lauge, väga väikeste kõikumistega minimaalsete ja maksimaalsete väärtuste vahel, samal ajal kui totsilizumabi igal teisel nädalal manustamise korral esinesid märkimisväärsed kõikumised. Ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundist (AUC_{τ}) saavutati 14. nädalaks igal teisel nädalal manustamise rühmas ja 17. nädalaks üks kord nädalas manustamise rühmas.

Praegu iseloomustatud farmakokineetika põhjal on antud populatsioonis totsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed manustamiseelsed kontsentratsioonid 50% kõrgemad võrreldes keskmiste kontsentratsioonidega RA populatsioonist saadud suures andmestikus. Nende erinevuste põhjused on teadmata. Farmakokineetika erinevustega ei kaasne märgatavaid farmakodünaamiliste näitajate erinevusi ning seega on kliiniline tähtsus teadmata.

GCAGA patsientide seas täheldati suuremaid ekspositsiooni väärtusi madalama kehakaaluga patsientidel. 162 mg üks kord nädalas annustamisskeemi puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 51% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. 162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 129% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. Üle 100 kg kaaluvate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ($n = 7$).

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist GCAGA patsientidele oli imendumise $t_{1/2}$ ligikaudu 4 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 0,8. $T_{\max}$ mediaanväärtused olid 3 päeva pärast totsilizumabi üks kord nädalas manustamist ja 4,5 päeva pärast totsilizumabi igal teisel nädalal manustamist.

Jaotumine

GCAGA patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 4,09 l ja perifeerne jaotusruumala 3,37 l, mille tulemusena oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi jaotusruumala 7,46 l.

Eritumine

Totsilizumabi kogukliirens on kontsentratsioonist sõltuv ning lineaarse kliirensi ja mittelineaarse kliirensi summa. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ja see oli GCAGA patsientidel 6,7 ml/h.

GCAGA patsientidel oli totsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi efektiivne $t_{1/2}$ vahemikus 18,3...18,9 päeva 162 mg üks kord nädalas manustamise ja 4,2...7,9 päeva 162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul. Kõrgete kontsentratsioonide puhul seerumis, kui totsilizumabi kogukliirensi osas on domineeriv lineaarne kliirens, saadi populatsiooni parameetrite hindamisel efektiivse $t_{1/2}$ väärtuseks ligikaudu 32 päeva.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ei ole uuritud neerukahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale. RA ja GCA uuringute populatsiooni farmakokineetilisesse analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (Cockcroft-Gaulti valemi põhjal hinnatud kreatiniini kliirens) ei mõjutanud totsilizumabi farmakokineetikat.

Ligikaudu ühel kolmandikul GCA uuringu patsientidest oli uuringu alguses mõõdukas neerukahjustus (hinnatud kreatiniini kliirens 30...59 ml/min). Nendel patsientidel ei täheldatud mõju totsilizumabi ekspositsioonile.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides RA ja GCAGA patsientidel ei ilmnenu vanuse, soo ega etnilise päritolu mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

sJIA ja pJIAga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused kinnitasid, et keha suurus on ainuke muutuja, millel on märkimisväärne mõju totsilizumabi farmakokineetikale, sealhulgas eritumisele ja imendumisele, seega tuleb annuse määramisel arvestada kehakaalu (vt tabelid 8 ja 9).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest IgG1 monoklonaalsetel antikehadel ei arvata olevat seismist kartsinogeenset potentsiaali.

Olemasolevad mittekliinilised andmed näitasid IL-6 toimet pahaloomuliste kasvaja progressioonile ja apoptoosi resistentsusele erinevate vähivormide suhtes. Need andmed ei näita vähi tekkimise ja progresseerumise riski ravi ajal totsilizumabiga. Lisaks ei täheldatud proliferatiivseid muutusi 6-kuulises kroonilise toksilisuse uuringus makaakidel või IL-6 vaegusega hiirtel.

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita mõju fertiilsusele ravi ajal totsilizumabiga. Makaakidega läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus ei täheldatud toimet endokriin- ja reproduktiivse süsteemi elunditele, samuti ei muutunud IL-6 vaegusega hiirtel reproduktsioonivõime. Totsilizumabi manustamisel makaakidele gestatsiooni alguses ei täheldatud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele või embrüo/loote arengule. Kuid kõrge süsteemse ekspositsiooni ($> 100 \times$ inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/päevas suure annuse rühmas täheldati platseebo ja teiste väiksema annuse rühmadega võrreldes abortide ja embrüo/loote suremuse vähest suurenemist. Kuigi IL-6 ei tundu olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost totsilizumabiga.

Ravi hiire analoogiga ei olnud noortele hiirtele toksiline. Eriti ei tekkinud skeleti kasvu, immuunfunktsiooni ja sugulise küpsemise häireid.

Totsilizumabi mittekliiniline ohutusprofiil makaakidel ei näita erinevust intravenoosse ja subkutaanse manustamise vahel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin (pH reguleerimiseks)
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks)
Arginiin/arginiinvesinikkloriid
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist saab pen-süstlit säilitada kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Karbile tuleb märkida pakendi külmkapist väljavõtmise kellaaeg ja kuupäev. Visake pen-süstel ära, kui see on olnud külmkapist väljas üle 2 nädala. Ärge kasutage pen-süstli soojendamiseks väliseid soojusallikaid, näiteks sooja vett.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,9 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on fikseeritud nõel, ja mis sisaldab 162 mg RoActemra't kokkumonteeritud pen-süstlis. Süstel on suletud jäiga nõelakaitse (elastomeertihend polüpropüleenkestas) ja kolvisulguriga (fluorovaigust kattega butüülkummi).

Pakendis on 4 pen-süstlit ja mitmikpakendis 12 (3 pakendit 4 pen-süstliga) pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

RoActemra on ühekordselt kasutatavas pen-süstlis. Pärast pen-süstli külmkapist väljavõtmist ja enne süstimist peab sellel laskma vähemalt 45 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (18 °C...28 °C). Pen-süstlit ei tohi loksutada. Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama 3 minuti jooksul, et vältida ravimpreparaadi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korgi eemaldamist, tuleb see visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut pen-süstlit.

Kui lillat värvi indikaator pärast aktiveerimisnupule vajutamist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse konteinerisse. **Ärge** proovige seda pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile.

Ärge kasutage ravimpreparaati, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mis ei ole värvitu kuni kergelt kollakas või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlis sisalduva RoActemra manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/08/492/009
EU/1/08/492/010

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. jaanuar 2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. september 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA
95688
Ameerika Ühendriigid

Genentech Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA
92056
Ameerika Ühendriigid

Samsung Biologics Co Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Korea Vabariik

Chugai Pharma Manufacturing Co., Ltd.
16-3 Kiyohara-Kogyodanchi
Utsunomiya City, Tochigi Pref., 321-3231
Jaapan

Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Pte. Ltd.
Bioproduction Operations Singapore
8 Tuas Bay Lane
Singapore 636986
Singapur

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kõigi näidustuste (reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning hiidrakulise arteriidi) kohta andma kõikidele patsientidele, kes hakkavad RoActemra't kasutama, patsiendile mõeldud infopaketi.

Patsiendile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Pakendi infoleht (subkutaansel ravimvormil koos manustamisjuhistega) (nt link Euroopa Raviameti kodulehele)
- Patsiendi kaart
 - Teavitada infektsioonide tekkeriskist, mis võivad muutuda tõsisteks, kui neid ei ravita. Lisaks võivad mõned varem esinenud infektsioonid korduda. Patsient peab küsima juhiseid oma tervishoiutöötajalt, kui tal tekib mis tahes infektsioon (isegi ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon) mis tahes ajahetkel RoActemra plaanipärase ravi kestel.
 - Teavitada riskist, et RoActemra't kasutavatel patsientidel võivad tekkida divertikuliidi komplikatsioonid, mis ilma ravita võivad muutuda tõsisteks. Patsient peab viivitamatult teatama oma arstile, kui tal tekivad nähud ja sümptomid, nagu kõhuvalu või koolikud koos sooletegevuse muutustega või kui ta märkab väljaheites verd. Patsient peab teatama tervishoiutöötajale, kui tal on või on olnud soole haavand või divertikuliit (põletik jämesooles).
 - Teavitada riskist, et RoActemra't kasutavatel patsientidel võib tekkida raske maksakahjustus. Ravi ajal RoActemra'ga tuleb jälgida patsiendi maksafunktsiooni, kasutades maksafunktsiooni analüüsi maksaensüümide aktiivsuse muutuste jälgimiseks. Patsient peab arsti otsekohe teavitama sellest, kui tal tekivad maksakahjustuse nähud ja sümptomid, sealhulgas väsimus, segasus, kõhuvalu, valu või turse paremal ülakõhus ja kollasus (naha ja silmade kollasus ja tumepruuni värvi uriin).

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi.
1 viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi.
1 viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka polüsorbaat 80, sahharoosi, dinaatriumfosfaatdodekahüdraati, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraati ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

80 mg/4 ml

1 x 4 ml viaal

4 x 4 ml viaali

200 mg/10 ml

1 x 10 ml viaal

4 x 10 ml viaali

400 mg/20 ml

1 x 20 ml viaal

4 x 20 ml viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne infusioon pärast lahjendamist
Lahjendatud preparaat tuleb ära kasutada kohe
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/492/001	1 x 4 ml viaal
EU/1/08/492/002	4 x 4 ml viaali
EU/1/08/492/003	1 x 10 ml viaal
EU/1/08/492/004	4 x 10 ml viaali
EU/1/08/492/005	1 x 20 ml viaal
EU/1/08/492/006	4 x 20 ml viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

RoActemra 20 mg/ml steriilne kontsentraat
totsilizumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. infusioon

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RoActemra 162 mg süstelahus süstlis
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, arginiini/arginiinvesinikkloriidi, metioniini, polüsorbaat 80, süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit

Mitmikpakend: 12 süstlit (kolm 4 süstliga pakendit)

162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne kasutamist võtta süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 25...30 minuti jooksul

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Pärast külmkapist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/492/007

4 süstlit

EU/1/08/492/008

Mitmikpakend: 12 süstlit (kolm 4 süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

roactemra 162 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI KARP (ilma sinise raamita) - mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 162 mg süstelahus süstlis
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, arginiini/arginiinvesinikkloriidi, metioniini, polüsorbaat 80, süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit. Mitmikpakendi komponente ei müüda eraldi
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne kasutamist võtta süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 25...30 minuti jooksul

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda

Pärast külmpakist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/492/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

roactemra 162 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

RoActemra 162 mg süstevedelik
totsilizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

162 mg/0,9 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RoActemra 162 mg süstelahus pen-süstlis
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, arginiini/arginiinvesinikkloriidi, metioniini, polüsorbaat 80, süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit ACTPen

Mitmikpakend: 12 pen-süstlit ACTPen (kolm 4 pen-süstliga pakendit)

162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne kasutamist võtta pen-süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 45 minuti jooksul

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/492/009

4 pen-süstlit

EU/1/08/492/010

12 pen-süstlit (kolm 4 pen-süstliga pakendit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

roactemra 162 mg pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP (ilma sinise raamita) - mitmikpakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

RoActemra 162 mg süstelahus pen-süstlis

totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, arginiini/arginiinvesinikkloriidi, metioniini, polüsorbaat 80, süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit ACTPen. Mitmikpakendi komponente ei müüda eraldi
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Enne kasutamist võtta pen-süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 45 minuti jooksul

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/08/492/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

roactemra 162 mg pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

RoActemra 162 mg süstevedelik
totsilizumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

162 mg/0,9 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

RoActemra 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat totsilizumab

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi kaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, millest peate olema teadlik enne RoActemra'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RoActemra manustamist
3. Kuidas RoActemra't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RoActemra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse

RoActemra sisaldab toimeainena totsilizumabi, mis on spetsiifiliste immuunrakkude poolt toodetav valk (monoklonaalne antikeha), mis blokeerib interleukiin-6-ks nimetatud spetsiifilise valgu (tsütokiini) toime. See valk osaleb organismi põletikulistes protsessides ja selle blokeerimine võib vähendada põletikku teie organismis. RoActemra aitab vähendada haigusnähtusid, nagu liigese valu ja turse, ning võib parandada ka igapäevase tegevuse sooritamist. On tõestatud, et RoActemra aeglustab liigesekõhre ja luuotste haigusest tingitud kahjustuse süvenemist ning parandab võimet sooritada igapäevaseid tegevusi.

- **RoActemra't kasutatakse** mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA), mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad. RoActemra't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga. Kuid RoActemra't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on sobimatu.
- RoActemra't võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kes ei ole saanud eelnevalt ravi metotreksaadiga, kui neil esineb raske, aktiivne ja progresseeruv reumatoidartriit.
- **RoActemra't kasutatakse sJIA-ga laste raviks.** RoActemra't kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb **aktiivne süsteemne juveniilne idiopaatilne artriit (sJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset koos palaviku ja nahalööbega. RoActemra't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.
- **RoActemra't kasutatakse pJIA-ga laste raviks.** RoActemra't kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb aktiivne **polüartikulaarne juveniilne idiopaatilne artriit (pJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset. RoActemra't kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **RoActemra't kasutatakse** raske või eluohtliku **tsütokiinide vabanemise sündroomi (cytokine release syndrome, CRS)** raviks **täiskasvanutel ja lastel** alates 2 aasta vanusest. See on kõrvaltoime, mis võib tekkida teatud vähitüüpidega patsientidel, keda ravitakse kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude ravimitega.
- **RoActemra't kasutatakse** 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) **raviks täiskasvanutel**, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne RoActemra manustamist

RoActemra't ei tohi kasutada

- kui olete totalsilizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.
- kui teil on äge raskelt kulgev infektsioon (erandiks COVID-19).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest infusiooni manustavale arstile või meditsiiniõele.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RoActemra manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte või naha turse, infusiooni ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te ennast halvasti tunnete, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**. RoActemra toime võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suureneda risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne RoActemra-ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähtud.
- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaksineeritud** (kehtib nii täiskasvanu kui lapse kohta) või on vaksineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra-ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele (eriti lastele) olema tehtud kõik vaktsinatsioonid, välja arvatud juhul, kui vajalik on kiire ravi alustamine. RoActemra-ravi ajal ei tohi kasutada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib RoActemra't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja RoActemra-ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerutalitluse häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne RoActemra manustamist ja ravi ajal vereanalüüse, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

RoActemra't ei soovitata kasutada alla 2 aasta vanustel lastel.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumist ja kontrollimatut vohamist), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib RoActemra't manustada.

Muud ravimid ja RoActemra

Teatage oma arstile, kui te kasutate (või teie laps kasutab, kui tema on patsient) või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta. RoActemra võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **rääkige sellest oma arstile**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on **põletikuvastased** ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse **kolesteroolitaseme** langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse **kõrgvererõhutõve** raviks
- teofülliin, mida kasutatakse **astma** raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse **vere vedeldamiseks**
- fenütoiin, mida kasutatakse **krampide** raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse **immuunsüsteemi pärssimiseks** elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse **ärevuse leevendamiseks**.

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata RoActemra't kasutada koos RA, sJIA või pJIA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada RoActemra't ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas RoActemra eritub rinnapiima.

Praegu olemasolevad andmed ei näita selle ravimi mõju viljakusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

RoActemra sisaldab naatriumi

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega sisaldab ravim 230,6 mg naatriumi maksimaalses 800 mg annuses, mis on võrdne 11,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 5 mg polüsorbaat 80 igas 200 mg/10 ml viaalis, 10 mg polüsorbaat 80 igas 400 mg/20 ml viaalis ja 2 mg polüsorbaat 80 igas 80 mg/4 ml viaalis, mis on võrdne 0,5 mg/ml-ga. Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas RoActemra't manustatakse

See ravim on piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim, mida kirjutab teile välja arst.

RoActemra't manustab **teile arst või meditsiiniõde veeniinfusiooni teel**. Nad lahjendavad lahust, seavad üles infusioonisüsteemi ning jälgivad teid ravi ajal ja pärast ravi.

Täiskasvanud RA-ga patsiendid

RoActemra tavaline annus on 8 mg/kg kehakaalu kohta. Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst vajadusel vähendada annust 4 mg/kg-ni ja seejärel suurendada uuesti 8 mg/kg-ni.

Täiskasvanutele manustatakse RoActemra't üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

sJIA-ga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

RoActemra tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui te kaalute alla 30 kg: annus on **12 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**,
- Kui te kaalute 30 kg või enam, on annus **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**.

Annus arvutatakse igal manustamiskorral teie kehakaalu alusel.

sJIA-ga lastele manustatakse RoActemra't üks kord iga 2 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

pJIA-ga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

RoActemra tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui laps kaalub alla 30 kg: annus on **10 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**
- Kui laps kaalub 30 kg või enam, on annus **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**

Annus arvutatakse igal manustamiskorral lapse kehakaalu alusel.

pJIA-ga lastele manustatakse RoActemra't üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

CRS-iga patsiendid

RoActemra tavaline annus on **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta, kui te kaalute 30 kg või enam. Kui te kaalute alla 30 kg, on annus 12 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta.**

RoActemra't võidakse manustada ainsa ravimina või kombinatsioonis kortikosteroididega.

COVID-19-ga patsiendid

RoActemra tavaline annus on **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**. Vajalikuks võib osutada teise annuse manustamine.

Kui teile manustatakse RoActemra't rohkem, kui ette nähtud

Kuna RoActemra't manustab arst või õde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arstiga.

Kui RoActemra annus ununeb manustamata

Kuna RoActemra't manustab arst või õde, on ebatõenäoline, et annus jääb manustamata. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arsti või meditsiiniõdega.

Kui RoActemra manustamine lõpetatakse

Te ei tohi RoActemra kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka RoActemra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed võivad esineda vähemalt kuni 3 kuud pärast RoActemra viimase annuse manustamist.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest **kohe** oma arstile.

Neid esineb sageli: võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid infusiooni ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid:

Neid esineb harva: võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000-st

- väsimus
- kõhuvalu
- ikterus ehk kollasus (naha või silmavalgete värvumine kollaseks)

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

Kui te märkate mõnda nimetatud nähtudest, teavitage sellest **niipea kui võimalik** oma arsti:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned rohkem kui 1 inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille tüüpilisteks sümptomiteks on köha, ninakinnisus, vesine nohu, kurguvalu ja peavalu
- kõrge vererasva (kolesterooli) tase

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia)
- vöötohatis (*herpes zoster*)
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega
- lööve ja sügelus, nõgestõbi
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid
- silmapõletik (konjunktiviit)
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk
- suuhaavandid, kõhuvalu
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus
- köha, õhupuudus
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenid, leukopeenia)
- kõrvalekalde maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned kuni 1 inimesel 100-st

- divertikuliit (palavik, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu)

- punetavad ja turses alad suus
- kõrge vererasvade (triglütseriidide) sisaldus
- maohaavand
- neerukivid
- kilpnäärme alatalitus

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

- Stevensi-Johnsoni sündroom (nahalööve, millele võib järgneda raske villide teke ja naha irdumine)
- surmaga lõppevad allergilised reaktsioonid (anafülaksia)
- maksapõletik (hepatiit), kollasus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv
- maksapuudulikkus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

sJIA-ga lapsed

Üldiselt olid sJIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA-ga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, kõhulahtisus, väiksem vere valgeliblede arv ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

pJIA-ga lapsed

Üldiselt olid pJIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA-ga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, peavalu, iiveldus ja väiksem vere valgeliblede arv.

5. Kuidas RoActemra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RoActemra sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks 4 ml viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Üks 10 ml viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Üks 20 ml viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi (20 mg/ml).

- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, dinaatriumfosfaatdodekahüdraat, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat ja süstevesi (vt lõik 2 „RoActemra sisaldab naatriumi“ ja „RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)“).

Kuidas RoActemra välja näeb ja pakendi sisu

RoActemra on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on selge või opalestseeruv, värvitu või kahvatukollane vedelik.

RoActemra on saadaval 4 ml, 10 ml ja 20 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldavate viaalidena. Pakendis on 1 või 4 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 617 7380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Lahjendamisjuhised enne manustamist

Parenteraalseid ravimeid peab enne manustamist visuaalselt kontrollima võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Lahjendada tohib ainult lahuseid, mis on selged kuni opalestseeruvad, värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi. RoActemra ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

RA, COVID-19 ja CRS-iga täiskasvanud patsiendid (≥ 30 kg)

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule RoActemra kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus RoActemra kontsentradi (**0,4 ml/kg**) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Kasutamine lastel

sJIA, pJIA ja CRS-iga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule RoActemra kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus RoActemra kontsentradi (**0,4 ml/kg**) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

sJIA ja CRS-iga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule RoActemra kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus RoActemra kontsentradi (**0,6 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

pJIA-ga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule RoActemra kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus RoActemra kontsentradi (**0,5 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

RoActemra on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

RoActemra 162 mg süstelahus süstlis totsilizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi kaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, millest peate olema teadlik enne RoActemra'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RoActemra kasutamist
3. Kuidas RoActemra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RoActemra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse

RoActemra sisaldab toimeainena totsilizumabi, mis on spetsiifiliste immuunrakkude poolt toodetav valk (monoklonaalne antikeha), mis blokeerib interleukiin-6-ks nimetatud spetsiifilise valgu (tsütokiini) toime. See valk osaleb organismi põletikulistes protsessides ja selle blokeerimine võib vähendada põletikku teie organismis. RoActemra't kasutatakse:

- **mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA)**, mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad.
- **raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutel**, kes on eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga.

RoActemra aitab vähendada RA haigusnähtusid, nagu liigeste valu ja turse, ning võib parandada ka igapäevase tegevuse sooritamist. On tõestatud, et RoActemra aeglustab liigesekõhre ja luuotste haigusest tingitud kahjustuse süvenemist ning parandab võimet sooritada igapäevaseid tegevusi.

RoActemra't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid RoActemra't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (*giant cell arteritis, GCA*) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks.** Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verrega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

RoActemra võib vähendada pea, kaela ja käte arterite ja veenide valu ja turset.

GCA raviks kasutatakse sageli steroidideks nimetatud ravimeid. Need on tavaliselt tõhusad, kuid suurte annuste pikaajaline kasutamine võib põhjustada kõrvaltoimeid. Steroidi annuse vähendamine võib samuti viia GCA ägenemise tekkeni. RoActemra lisamine raviskeemi tähendab, et steroide saab kasutada lühemat aega, hoides GCA siiski kontrolli all.

- **aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (*sJIA*) 1-aastaste ja vanemate laste ja noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset, samuti palavikku ja löövet.

RoActemra't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (*pJIA*) 2-aastaste ja vanemate laste ja noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

RoActemra't kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne RoActemra kasutamist

RoActemra't ei tohi kasutada

- kui teie või laps, kelle eest te hoolt kannate, on otsilizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või lapsel, kelle eest te hoolt kannate, on äge raske infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge RoActemra't kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RoActemra kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte, keele, näo turse või naha sügelus, nõgestõbi või lööve, süstimise ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**
- Kui teil on pärast RoActemra manustamist tekkinud mis tahes allergilise reaktsiooni sümptomid, siis ärge manustage järgmist annust enne, kui olete teavitanud oma arsti JA arst on öelnud, et manustaksite järgmise annuse.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te tunnete ennast halvasti, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.** RoActemra toime võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suurened risk uue infektsiooni tekkeks.

- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne RoActemra-ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähud.
- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaktsineeritud** või on vaktsineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra-ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaktsinatsioonid. RoActemra-ravi ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib RoActemra't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrgeenenud kolesteroolitase. Neid on vaja RoActemra-ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne RoActemra manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

RoActemra subkutaanset (naha alla manustatavat) süstelahust ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 1 aasta. RoActemra't ei tohi manustada sJIA-ga lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumist ja kontrollimatut vohamist), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib RoActemra't manustada.

Muud ravimid ja RoActemra

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. RoActemra võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **teavitage sellest oma arsti**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on põletikuvastased ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks
- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse vere vedeldamiseks
- fenütoiin, mida kasutatakse krampide raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata RoActemra't kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada RoActemra't ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas RoActemra eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,18 mg polüsorbaat 80 igas 162 mg/0,9 ml süstlis, mis on võrdne 0,2 mg/ml-ga. Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas RoActemra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ravi määrab ja alustab RA, sJIA, pJIA või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Soovitatav annus

RA või GCA-ga täiskasvanutele mõeldud annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

sJIA-ga lapsed ja noorukid (1-aastased ja vanemad)

RoActemra tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

pJIA-ga lapsed ja noorukid (2-aastased ja vanemad)

RoActemra tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), **manustatuna üks kord iga 3 nädala järel.**
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), **manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.**

RoActemra't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena. Alguses võib RoActemra't süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite RoActemra't ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas RoActemra't ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida RoActemra't patsientidele, kes ei saa endale ise süste teha, näiteks lastele.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või oma hoolealuse lapse süstimise kohta. Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.

Kui te kasutate RoActemra't rohkem, kui ette nähtud

Kuna RoActemra't manustatakse ühest süstlist, on ebatõenäoline, et saate liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui RA või GCA-ga täiskasvanu unustab annuse manustamata või sJIA-ga lapsele või noorukile ununeb annus manustamata

Väga tähtis on RoActemra't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui iganädalase annuse manustamine hilineb vähem kui 7 päeva, manustage annus järgmisel ettenähtud ravipäeval.
- Kui igal teisel nädalal manustatava annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui iganädalase või igal teisel nädalal manustatava annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal RoActemra't süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga lapsele või noorukile ununeb annus manustamata

Väga tähtis on RoActemra't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal RoActemra't süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate RoActemra kasutamise

Te ei tohi RoActemra kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka RoActemra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast RoActemra viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest **kohe** oma arstile:

Neid esineb sageli: võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid:

Neid esineb harva: võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000-st

- väsimus
- kõhuvalu
- ikterus ehk kollasus (naha või silmavalgete värvumine kollaseks)

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

Kui te märkate mõnda nimetatud nähtudest, teavitage sellest **niipea kui võimalik** oma arsti:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda ühel või enamal inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille tüüpilisteks sümptomiteks on köha, ninakinnisus, vesine nohu, kurguvalu ja peavalu
- kõrge vererasva (kolesterooli) tase
- süstekoha reaktsioonid

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia)
- vöötohatis (*herpes zoster*)
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega
- lööve ja sügelus, nõgestõbi
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid
- silmapõletik (konjunktiviit)
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk
- suuhaavand, kõhuvalu
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus
- köha, õhupuudus
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenია, leukopeenia)
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

- divertikuliit (palavik, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu)
- punetavad ja turses alad suus
- kõrge vererasvade (triglütseriidide) sisaldus
- maohaavand
- neerukivid
- kilpnäärme alatalitus

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

- Stevensi-Johnsoni sündroom (nahalööve, millele võib järgneda raske villide teke ja naha irdumine)
- surmaga lõppevad allergilised reaktsioonid (anafülaksia)
- maksapõletik (hepatiit), kollasus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv
- maksapuudulikkus

Kõrvaltoimed sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel

sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mõningaid kõrvaltoimeid täheldatakse sagedamini lastel ja noorukitel: ninaneelupõletik, peavalu, iiveldus ja madalam vere valgeliblede arv.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RoActemra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist saab süstlit säilitada kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab vöörosakesi, mis ei ole värvitu kuni kollakas või kui mõni süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Süstlit ei tohi loksutada. Pärast katte eemaldamist peab süstimist alustama 5 minuti jooksul, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui süstlit ei kasutata 5 minuti jooksul pärast katte eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut süstlit.

Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, peate visama süstli torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut süstlit.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RoActemra sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, arginiin/arginiinvesinikkloriid, metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)“).

Kuidas RoActemra välja näeb ja pakendi sisu

RoActemra on süstelahus. Lahus on värvitu kuni kergelt kollakas.

RoActemra on saadaval 0,9 ml süstlina, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust. Igas pakendis on 4 süstlit. Mitmikpakendis on 12 (3 pakendit 4 süstliga) süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 617 7380

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 47 22 333

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Mida peab teadma RoActemra süstli ohutuks kasutamiseks?

Tähtis on läbi lugeda, aru saada ja järgida allpool toodud juhiseid, et tagada RoActemra süstli õige kasutamine teie või teie hooldaja poolt. Need juhised ei asenda tervishoiutöötajalt saadud väljaõpet. Tervishoiutöötaja näitab teile enne RoActemra süstli esmakordset kasutamist, kuidas süstel ette valmistada ja kuidas õigesti süstida. Kui teil tekib küsimusi, esitage need tervishoiutöötajale. Ärge üritage ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saate aru RoActemra süstli kasutamisest.

Palun lugege ka RoActemra süstliga kaasasolevat pakendi infolehte, mis sisaldab kõige tähtsamat teavet, mida on vaja ravimi kohta teada. RoActemra kasutamise ajal on tähtis jääda arstlikule jälgimisele.

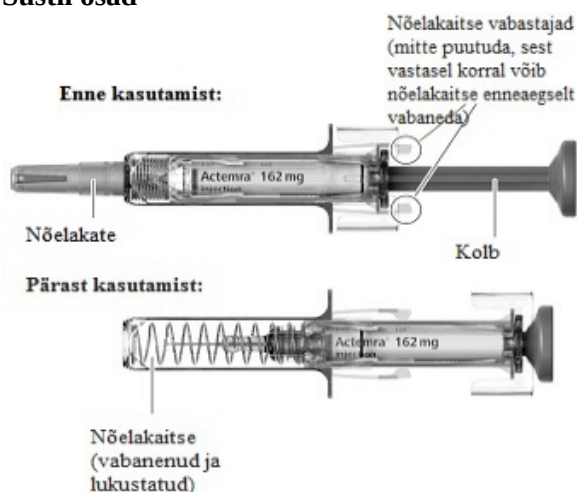
Tähtis teave:

- Ärge kasutage süstlit, kui see tundub olevat kahjustatud.
- Ärge kasutage ravimit, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab võõrosakesi.
- Ärge püüdke süstlit kunagi osadeks lahti võtta.
- Ärge eemaldage nõelakattet enne, kui olete valmis süstima.
- Ärge süstige läbi nahka katva riideeseme.
- Ärge kunagi kasutage sama süstlit uuesti.
- Ärge puutuge süstli nõelakaitse vabastajaid, sest see võib süstli rikkuda.

Säilitamine

Hoidke RoActemra süstlit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Hoida süstlit alati külmkapis (2 °C...8 °C). Pärast külmkapist väljavõtmist saab süstlit säilitada kokku kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C, kuid mitte kauem kui esialgse kõlblikkusajani (EXP). Karbile märkida vastav kuupäev. Süstlit peab alati hoidma välispakendis. Mitte lasta külmuda ning hoida süstlit valguse eest kaitstult. Hoida süstleid niiskuse eest kaitstult.

Süstli osad



Süstimiseks on vajalikud järgmised vahendid:

Sisaldub karbis:

- Süstel

Ei sisaldu karbis:

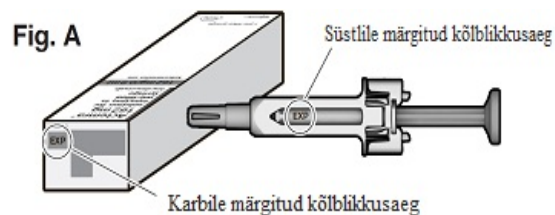
- Alkoholipadjake
- Steriilne vati- või marlitampoon
- Torkekindel konteiner või teravate esemete konteiner nõelakatte ja kasutatud süstli ohutuks hävitamiseks

Koht, kuhu vahendid asetada:

Leidke hästi valgustatud, puhas ja sile pind, näiteks laud

Samm 1. Kontrollige süstlit visuaalselt

- Võtke süstlit sisaldav karp külmkapist välja ja avage see. Ärge puutuge süstli nõelakaitse vabastajaid, sest see võib süstli rikkuda.
- Võtke süstel karbist välja ja vaadeldge seda ning samuti süstlis olevat ravimit. See on tähtis tagamaks, et süstli ja ravimi kasutamine on ohutu.
- Kontrollige kõlblikkusaega karbil ja süstlil (vt joonis A) veendumaks, et see ei ole möödunud (ravim ei ole aegunud). Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud. See on tähtis tagamaks, et süstli ja ravimi kasutamine on ohutu.



Hävitage süstel ja ärge seda kasutage:

- kui ravim on hägune
- kui ravim sisaldab võõrosakesi
- kui ravimi värvus on muutunud (ravim ei ole värvitu kuni kollakas)
- kui süstli mõni osa tundub olevat kahjustatud

Samm 2. Laske süstlil saavutada toatemperatuur

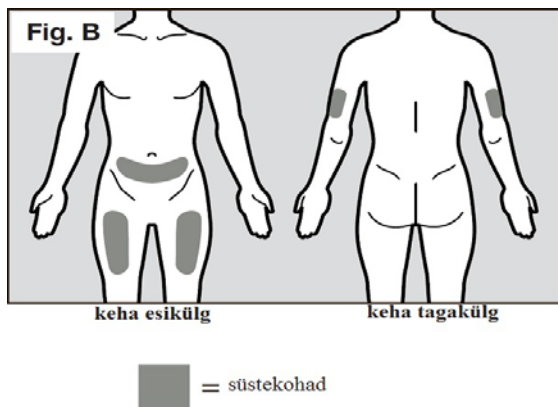
- Ärge eemaldage süstli nõelakatet enne sammu 5. Nõelakatte varajane eemaldamine võib põhjustada ravimi kuivamist ja nõela ummistumist.
- Asetage süstel puhtale tasasele pinnale ja laske sellel saavutada toatemperatuur (18 °C...28 °C) ligikaudu 25...30 minuti jooksul. Kui süstel ei ole saavutanud toatemperatuuri, võib süstimine olla ebamugav ja kolvi vajutamine võib olla raskendatud.
- Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil.

Samm 3. Peske käed puhtaks

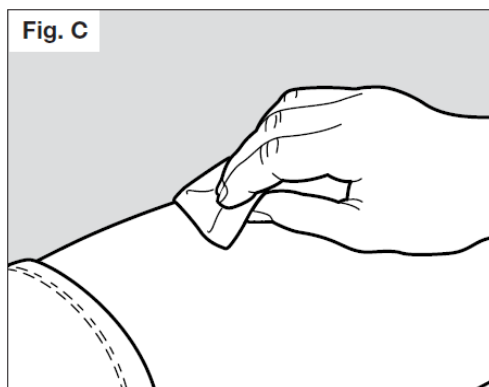
- Peske käsi seebi ja veega.

Samm 4. Valige ja valmistage ette süstekoht

- Soovitavad süstekohad on reite ees- ja keskosa ning alakõht allpool naba (süstekoht ei tohi olla viie sentimeetri ulatuses ümber naba). (Vt joonis B)
- Kui ravimit süstib hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre väliskülge (vt joonis B).



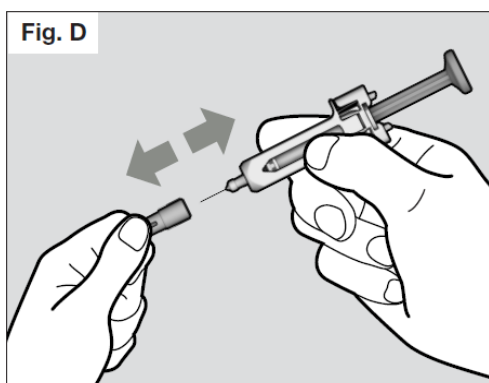
- Iga kord tuleb süstimiseks kasutada erinevat kohta, mis jääb vähemalt kolme sentimeetri kaugusele eelmisest süstekohast.
- Ärge süstige piirkondadesse, mille vastu võib hõõruda vöö või püsirihm. Ärge süstige sünnimärkide, armide, verevalumite piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või ei ole terve.
- Puhastage valitud süstekoht alkoholipadjakesega (vt joonis C), et vähendada infektsiooniõhtu.



- Laske nahal kuivada ligikaudu 10 sekundit.
- Veenduge, et te ei puuduta puhastatud ala enne süstimist. Ärge kuivatage puhastatud piirkonda ventilaatori juures ega puhuge seda kuivaks.

Sam 5. Eemaldage nõelakork

- Ärge hoidke nõelakorgi eemaldamise ajal kinni süstli kolvist.
- Hoidke ühe käega kinni süstli nõelakaitsest ja tõmmake teise käega ära nõelakate (vt joonis D). Kui te ei saa nõelakatet eemaldada, paluge abi hooldajalt või võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



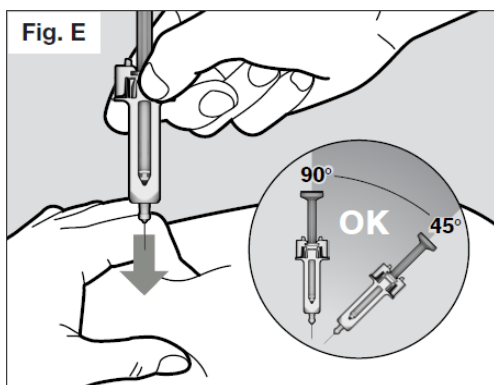
- Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu ükskõik millist pinda.
- RoActemra süstlis võib olla väike õhumull. Seda ei ole vaja eemaldada.
- Võite märgata nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.
- Visake nõelakatte torkekindlasse konteinerisse või teravate esemete konteinerisse.

MÄRKUS: Pärast nõelakatte eemaldamist tuleb süstlit kasutada kohe.

- Kui seda ei kasutata 5 minuti jooksul pärast katte eemaldamist, tuleb süstel visata torkekindlasse konteinerisse või teravate esemete konteinerisse ja kasutada uut süstlit. Kui nõelakatte eemaldatakse rohkem kui 5 minutit enne süstimist, võib süste tegemine olla raskendatud, sest ravim võib kuivada ja nõela ummistada.
- Pärast eemaldamist ärge kunagi nõelakatet tagasi asetage.

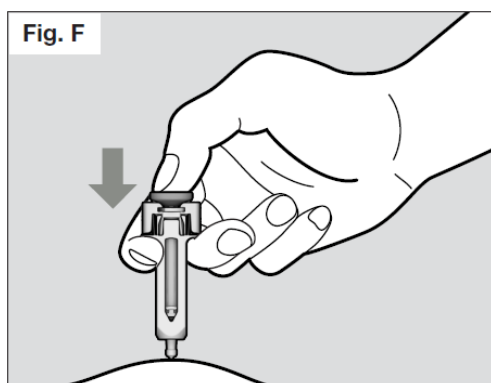
Samm 6. Ravimi süstimine

- Hoidke süstlit mugavalt käes.
 - Et tagada nõela õige torkamine naha alla, võtke puhastatud süstekohas vaba käe sõrmede vahele nahavolti. Nahavolti süstimine on vajalik selleks, et tagada ravimi süstimine naha alla (rasvkoesse), mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib valmistada ebamugavust.
 - Ärge hoidke kinni kolvist ega vajutage seda nõela naha sisse torkamise ajal.
- Torgake nõel kiire ja kindla liigutusega üleni nahavolti 45° kuni 90° nurga all. (Vt joonis E).

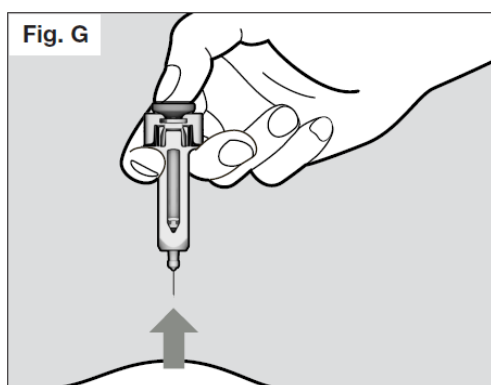


Tähtis on valida õige nurk, et tagada ravimi manustamine naha alla (rasvkoesse), vastasel korral võib süstimine olla valus ning ravim ei pruugi toimida.

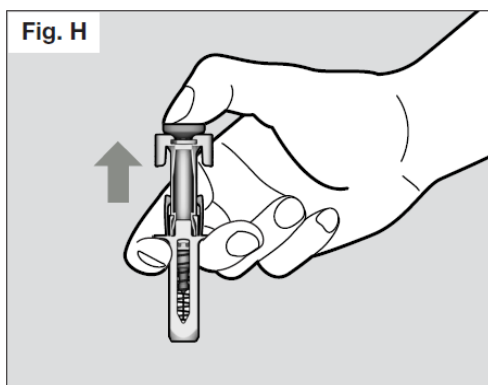
- Seejärel ärge süstlit liigutage ja vabastage nahavolt.
- Süstige aeglaselt kogu ravim, vajutades ettevaatlikult kolvi lõpuni alla (vt joonis F). Kolvi peab lõpuni alla vajutama selleks, et tagada kogu ravimiannuse manustamine ja nõelakaitse vabanemine. Kui kolbi ei vajutata lõpuni, ei liigu nõelakaitse pärast nõela naha seest eemaldamist üle nõela. Kui nõelakaitse ei liigu üle nõela, siis tegutsege ettevaatlikult ja asetage süstal torkekindlasse konteinerisse, et vältida nõelatorget.



- Pärast kolvi lõpuni vajutamist hoidke sõrme kolvil ja veenduge enne nõela naha seest eemaldamist, et kogu ravim on süstitud.
- Hoidke sõrme alla vajutatud kolvil ka siis, kui eemaldate nõela naha seest sama nurga all nagu see sisestati (vt joonis G).
- Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, tuleb süstel visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut süstlit (alustades uuesti sammust 2). Kui teil esineb siiski raskusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.



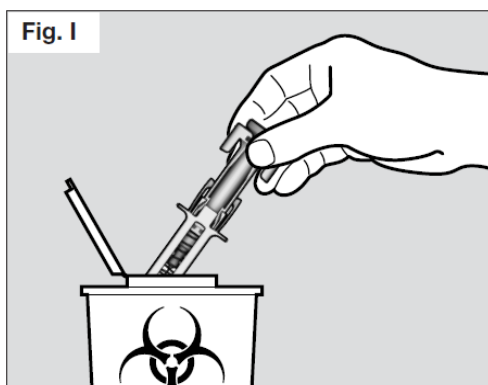
- Kui nõel on täielikult naha seest eemaldatud, võite kolvi vabastada, mis võimaldab nõelakaitasel liikuda üle nõela (vt joonis H).



- Kui süstekohta ilmuvad veretilgad, võite suruda ligikaudu 10 sekundiks süstekohale vati- või marlitampooni.
- Ärge süstekohta hõõruge.

Samm 7. Süstli minemaviskamine

- Ärge püüdke süstlit uuesti korgiga sulgeda.
- Visake kasutatud süstlid minema torkekindlasse konteinerisse või teravate esemete konteinerisse. Küsige tervishoiutöötajalt või apteekrilt teavet selle kohta, kust saada teravate esemete konteinerit või muud tüüpi torkekindlat konteinerit, et kasutatud süstlid saaksid ohutult hävitatud (vt joonis I).



Küsi oma tervishoiutöötajalt juhiseid selle kohta, kuidas on õige kasutatud süstlid hävitada. Selle kohta võivad kehtida kohalikud või riiklikud nõuded.

Ärge visake kasutatud süstleid või torkekindlat konteinerit majapidamisjäätmete hulka ning ärge neid taaskasutage.

- Täitunud konteiner visake minema vastavalt tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele.
- Hoidke torkekindlat konteinerit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ülitundlikkusreaktsioonidega (mille raskeid vorme nimetatakse anafülaksiaks) seotud nõuanded patsiendile

Kui teil tekivad RoActemra süstimise ajal või järgselt sellised sümptomid nagu (kuid mitte ainult) nahalööve, sügelus, külmavärinad, näo, huulte, keele või kõri turse, valu rinnus, vilisev hingamine, hingamis- või neelamisraskus, pearinglus või minestustunne, vajate otsekohe erakorralist arstiabi.

Nõuanded patsiendile infektsioonide varajase avastamise ja ravi kohta, et vähendada tõsise infektsiooni tekkeriski

Pöörake tähelepanu esimestele infektsiooninähtudele, nagu:

- üldised valud, palavik, külmavärinad
- kõha, ebamugavus-/pigistustunne rindkeres, õhupuudus
- naha või liigesepiirkonna punetus, kuumatunne, ebatavaline paistetus
- kõhuvalu/kõhupiirkonna hellus ja/või sooletegevuse muutused

Kui arvate, et teil on tekkinud infektsioon, helistage oma arstile ja pöörduge viivitamatult arstiabi saamiseks.

Kui teil on ükskõik milliseid muresid või küsimusi seoses süstliga, pöörduge abi küsimiseks oma tervishoiutöötaja või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

RoActemra 162 mg süstelahus pen-süstlis totsilizumab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi kaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, millest peate olema teadlik enne RoActemra'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne RoActemra kasutamist
3. Kuidas RoActemra't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas RoActemra't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on RoActemra ja milleks seda kasutatakse

RoActemra sisaldab toimeainena totsilizumabi, mis on spetsiifiliste immuunrakkude poolt toodetav valk (monoklonaalne antikeha), mis blokeerib interleukiin-6-ks nimetatud spetsiifilise valgu (tsütokiini) toime. See valk osaleb organismi põletikulistes protsessides ja selle blokeerimine võib vähendada põletikku teie organismis. RoActemra't kasutatakse:

- **mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA)**, mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad.
- **raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutel**, kes on eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga.

RoActemra aitab vähendada RA haigusnähtusid, nagu liigeste valu ja turse, ning võib parandada ka igapäevase tegevuse sooritamist. On tõestatud, et RoActemra aeglustab liigesekõhre ja luuotste haigusest tingitud kahjustuse süvenemist ning parandab võimet sooritada igapäevaseid tegevusi.

RoActemra't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid RoActemra't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (*giant cell arteritis*, GCA) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks.** Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verrega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

RoActemra võib vähendada pea, kaela ja käte arterite ja veenide valu ja turset.

GCA raviks kasutatakse sageli steroidideks nimetatud ravimeid. Need on tavaliselt tõhusad, kuid suurte annuste pikaajaline kasutamine võib põhjustada kõrvaltoimeid. Steroidi annuse vähendamine võib samuti viia GCA ägenemise tekkeni. RoActemra lisamine raviskeemi tähendab, et steroide saab kasutada lühemat aega, hoides GCA siiski kontrolli all.

- **aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA) 12-aastaste ja vanemate laste ning noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset, samuti palavikku ja löövet.

RoActemra't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) 12-aastaste ja vanemate laste ning noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

RoActemra't kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne RoActemra kasutamist

RoActemra't ei tohi kasutada

- kui olete või laps, kelle eest te hoolt kannate, on totsilizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või lapsel, kelle eest te hoolt kannate, on äge raske infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge RoActemra't kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne RoActemra kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte, keele, näo turse või naha sügelus, nõgestõbi või lööve, süstimise ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**
- Kui teil on pärast RoActemra manustamist tekkinud mis tahes allergilise reaktsiooni sümptomid, siis ärge manustage järgmist annust enne, kui olete teavitanud oma arsti JA arst on öelnud, et manustaksite järgmise annuse.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te tunnete ennast halvasti, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.** RoActemra toime võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suurened risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne RoActemra-ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähtud.

- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaktsineeritud** või on vaktsineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne RoActemra-ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaktsinatsioonid. RoActemra-ravi ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib RoActemra't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja RoActemra-ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne RoActemra manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

RoActemra pen-süstlit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 12 aasta. RoActemra't ei tohi manustada sJIA-ga lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumine ja kontrollimatu vohamine), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib RoActemra't manustada.

Muud ravimid ja RoActemra

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. RoActemra võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **teavitage sellest oma arsti**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on põletikuvastased ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks
- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse vere vedeldamiseks
- fenütoiin, mida kasutatakse krampide raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata RoActemra't kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

RoActemra't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada RoActemra't ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas RoActemra eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,18 mg polüsorbaat 80 igas 162 mg/0,9 ml pen-süstlis, mis on võrdne 0,2 mg/ml-ga. Polüsorbaadid võivad tekitada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas RoActemra't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ravi määrab ja alustab RA, sJIA, pJIA või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Soovitav annus

RA või GCA-ga täiskasvanutele mõeldud annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

sJIA-ga noorukid (12-aastased ja vanemad)

RoActemra tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord iga 2 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord nädalas.

Pen-süstlit ei tohi kasutada alla 12-aastaste laste raviks.

pJIA-ga noorukid (12-aastased ja vanemad)

RoActemra tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) **üks kord iga 3 nädala järel**.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) **üks kord iga 2 nädala järel**.

Pen-süstlit ei tohi kasutada alla 12-aastaste laste raviks.

RoActemra't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena. Alguses võib RoActemra't süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite RoActemra't ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas RoActemra't ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida RoActemra't patsientidele, kes ei saa seda endale ise süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või noorukieas patsiendi, kelle eest te hoolt kannate, süstimise kohta. Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.

Kui te kasutate RoActemra't rohkem, kui ette nähtud

Kuna RoActemra't manustatakse ühest pen-süstlist, on ebatõenäoline, et saate liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui RA või GCA-ga täiskasvanu või sJIA-ga nooruk jätab või unustab annuse manustamata

Väga tähtis on RoActemra't kasutada täpselt arsti juhiste järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui iganädalase annuse manustamine ununeb 7 päeva jooksul, manustage annus järgmisel ettenähtud ravipäeval.

- Kui üle nädala manustatava annuse süstimine hilineb kuni 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui iganädalase või üle nädala manustatava annuse süstimine hilineb rohkem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal RoActemra't süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga nooruk jätab või unustab annuse manustamata

Väga tähtis on RoActemra't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui annuse süstimine hilineb rohkem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal RoActemra't süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate RoActemra kasutamise

Te ei tohi RoActemra kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka RoActemra põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast RoActemra viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed:

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, rääkige sellest **kohe** oma arstile.

Neid esineb sageli: võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid:

Neid esineb harva: võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000-st

- väsimus
- kõhuvalu
- ikterus ehk kollasus (naha või silmavalgete värvumine kollaseks)

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

Kui te märkate mõnda nimetatud nähtudest, teavitage sellest **niipea kui võimalik** oma arsti:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned ühel või enamal inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille tüüpilisteks sümptomiteks on köha, ninakinnisus, vesine nohu, kurguvalu ja peavalu
- kõrge vererasva (kolesterooli) tase
- süstekoha reaktsioonid

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia)

- vöötohatis (*herpes zoster*)
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega
- lööve ja sügelus, nõgestõbi
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid
- silmapõletik (konjunktiviit)
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk
- suuhaavand, kõhuvalu
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus
- köha, õhupuudus
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenias, leukopeenia)
- kõrvalekalde maksafunktsiooni testides (maksatsüütide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

- divertikuliit (palavik, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu)
- punetavad ja turses alad suus
- kõrge vererasvade (triglütseriidide) sisaldus
- maohaavand
- neerukivid
- kilpnäärme alatalitus

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

- Stevensi-Johnsoni sündroom (nahalööve, millele võib järgneda raske villide teke ja naha irdumine)
- surmaga lõppevad allergilised reaktsioonid (anafülaksia)
- maksapõletik (hepatiit), kollasus

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv
- maksapuudulikkus

Kõrvaltoimed sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel

sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mõningaid kõrvaltoimeid täheldatakse sagedamini lastel ja noorukitel: nina- ja neelupõletik, peavalu, iiveldus ja väiksem vere valgeliblede arv.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas RoActemra't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mis ei ole värvitu kuni kollakas või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlit ei tohi loksutada. Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama 3 minuti jooksul, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korgi eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut pen-süstlit.

Kui lillat värvi indikaator pärast aktiveerimisnupule vajutamist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse konteinerisse. **Ärge** proovige seda pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida RoActemra sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.

Üks pen-süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.

- Teised koostisosad on histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, arginiin/arginiinvesinikkloriid, metioniin, polüsorbaat 80 ja süstevesi (vt lõik 2 „RoActemra sisaldab polüsorbaat 80 (E433)“).

Kuidas RoActemra välja näeb ja pakendi sisu

RoActemra on süstelahus. Lahus on värvitu kuni kergelt kollakas.

RoActemra on saadaval 0,9 ml pen-süstlina, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust. Igas pakendis on 4 pen-süstlit. Mitmikpakendis on 12 (3 pakendit 4 pen-süstliga) pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Tootja

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf.: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 617 7380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Mida peab teadma RoActemra pen-süstli (ACTPen) ohutuks kasutamiseks?

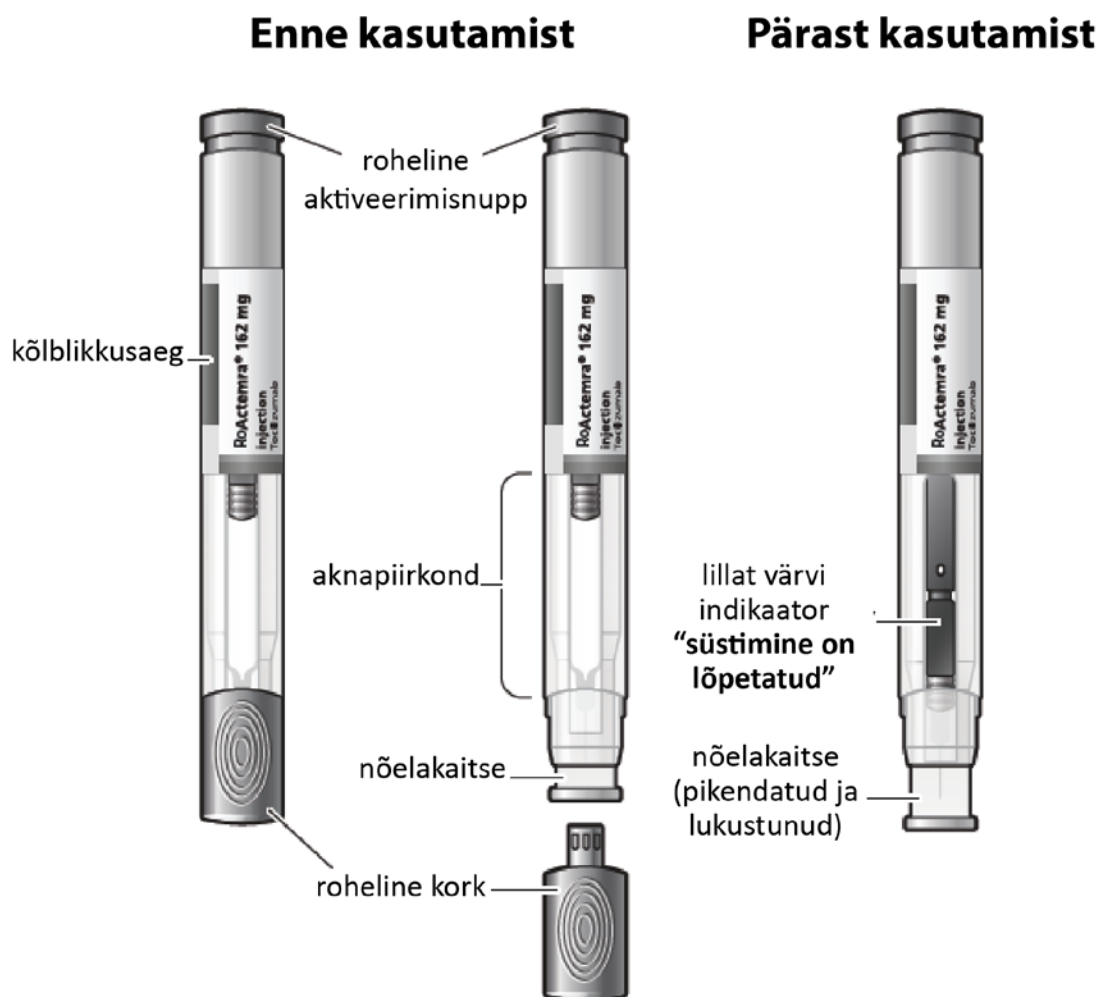
Lugege ja järgige RoActemra pen-süstliga kaasasolevaid kasutusjuhiseid enne selle kasutama hakkamist ja iga kord, kui te ostate retseptiga välja uue koguse ravimit. Enne, kui te kasutate RoActemra pen-süstlit esimest korda, paluge oma arstil endale näidata, kuidas seda õigesti kasutada.

Tähtis: säilitage kasutamata pen-süstleid originaalpakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. **Mitte lasta** külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist saab pen-süstlit säilitada kokku kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C, kuid mitte kauem kui esialgse kõlblikkusajani (EXP). Karbile märkida vastav kuupäev. Hoida pen-süstleid alati karbis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

- Ärge eemaldage pen-süstli korki enne, kui te olete valmis RoActemra't süstima.
- Ärge võtke pen-süstlit mitte kunagi koost lahti.
- Ärge kasutage sama pen-süstlit uuesti.
- Ärge süstige ennast pen-süstliga läbi riiete.
- Ärge jätke pen-süstlit järelevalveta.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

RoActemra pen-süstli osad (vt joonis A).

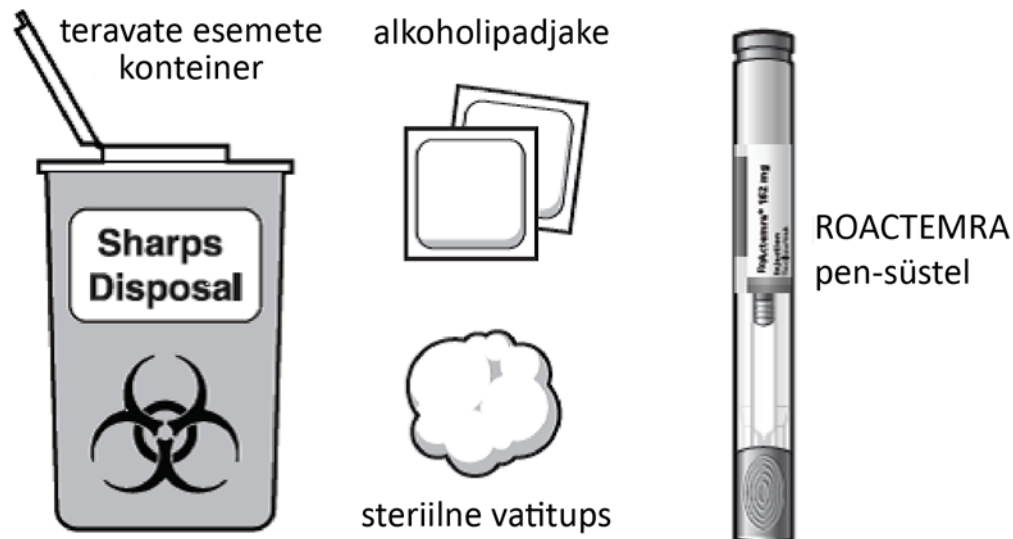


Joonis A

Süstimiseks RoActemra pen-süstliga on vajalikud järgmised vahendid (vt joonis B):

- 1 RoActemra pen-süstel
- 1 alkoholipadjake

- 1 steriilne marli- või vatitups
- 1 torkekindel konteiner või teravate esemete konteiner korgi ja kasutatud pen-süstli ohutuks hävitamiseks (vt **Samm 4 „Pen-süstli hävitamine“**)



Joonis B

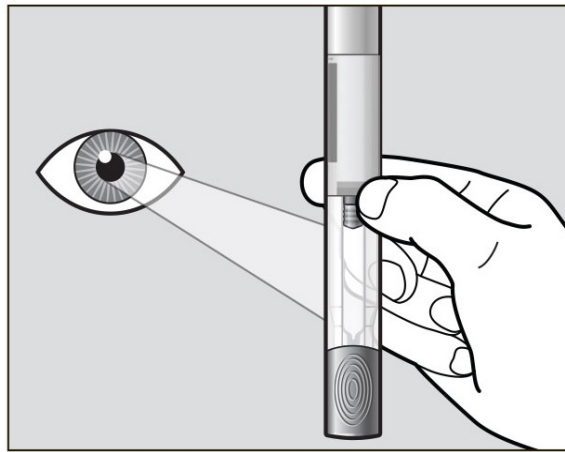
Samm 1. RoActemra süstimiseks ettevalmistumine

Leidke endale mugav koht koos puhta ja sileda tööpinnaga.

- Võtke pen-süstli karp külmkapist välja.
- Kui te avate karbi esimest korda, veenduge, et karbi turvakleebis oleks terve. **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui karp näib olevat juba avatud.
- Kontrollige, et pen-süstli karp ei oleks kahjustatud. **Ärge** kasutage RoActemra pen-süstlit, kui karp näib olevat kahjustatud.
- **Kontrollige pen-süstli karbist kõlblikkusaega. Ärge** kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud, sest see ei pruugi olla ohutu.
- Avage karp ja võtke 1 ühekordseks kasutamiseks mõeldud RoActemra pen-süstel karbist välja.
- Pange kõik ülejäänud pen-süstlid koos karbiga tagasi külmkappi.
- **Kontrollige RoActemra pen-süstlit olevat kõlblikkusaega (vt joonis A). Ärge** kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud, sest see ei pruugi olla ohutu. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, visake pen-süstel ohutuks hävitamiseks teravate esemete konteinerisse ja võtke uus pen-süstel.
- **Kontrollige pen-süstlit ja veenduge, et see ei oleks kahjustatud.** Ärge kasutage pen-süstlit, kui see näib olevat kahjustatud või kui te lascite pen-süstlit kogemata maha kukkuda.
- Asetage pen-süstel puhtale ja siledale pinnale ning laske sellel 45 minutit soojeneda, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri. Kui pen-süstel ei ole toatemperatuurini soojenenud, võib süstimine tunduda ebamugav ja süstimine võib võtta kauem aega.
- **Ärge** püüdke soojenemisprotsessi kuidagi kiirendada, nagu pen-süstli asetamine mikrolaineahju või sooja vette.
- **Ärge** asetage pen-süstlit soojenemiseks otsese päikesevalguse kätte.

Ärge eemaldage rohelist korki ajal, mil te lasete RoActemra pen-süstlit toatemperatuurini soojeneda.

- Hoidke RoActemra pen-süstlit rohelise korgiga allapoole (vt **joonis C**).



Joonis C

- Vaadake läbipaistvat aknapiirkonda. Kontrollige RoActemra pen-süstlis olevat vedelikku (**vt Joonis C**). See peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollakas. **Ärge** süstige RoActemra't, kui vedelik on hägune, muutunud värvusega või kui selles on tükikesed või nähtavad osakesed, sest see ei pruugi olla ohutu. Visake pen-süstel ohutuks hävitamiseks teravate esemete konteinerisse ja võtke uus pen-süstel.
- Peske käed vee ja seebiga hoolikalt puhtaks.

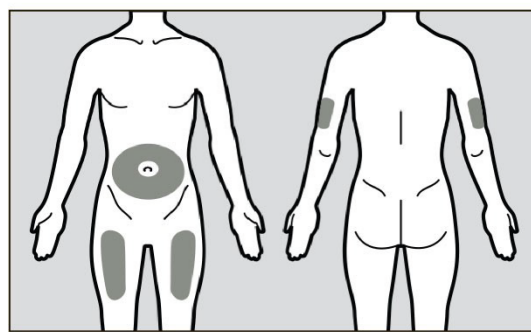
Samm 2. Süstekoha valimine ja ettevalmistamine

Valige süstekoht

- Soovitavad süstekohad on reite eespind ning kõht, välja arvatud 2-tolline (5 cm) piirkond ümber naba (**vt joonis D**).
- Kui ravimit süstib hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre väliskülge. Ärge püüdke ravimit iseendale õlavarde süstida (**vt joonis D**).

Vahetage süstekohti

- Valige igaks süsteks erinev süstekoht, mis on vähemalt 1 toll (2,5 cm) eemal eelmisest süstekohast.
- Ärge süstige sünnimärkide, armide, verevalumite piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või ei ole terve.



esikülg

tagakülg

 = süstekohad

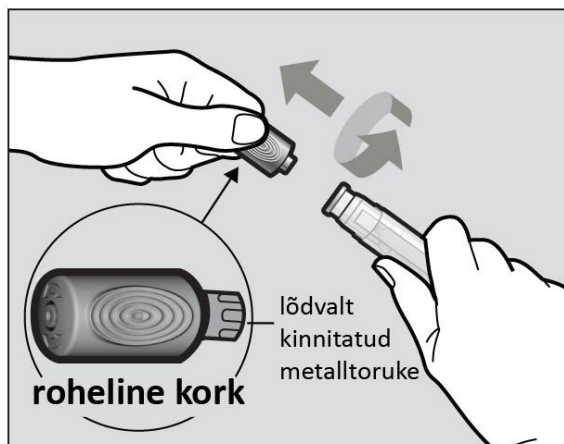
Joonis D

Valmistage süstekoht ette

- Puhastage süstekoht ringjate liigutustega alkoholipadjakesega ja laske nahal õhu käes ära kuivada, et vähendada infektsiooniohtu. **Ärge** puudutage enne süstimist enam süstekohta.
- **Ärge** kuivatage puhastatud piirkonda ventilaatori juures ega puhuge seda kuivaks.

Samm 3. RoActemra süstimine

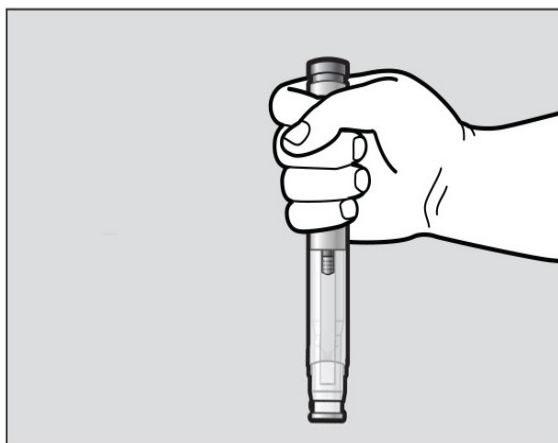
- Hoidke RoActemra pen-süstlist ühe käega kõvasti kinni. Keerake ja tõmmake roheline kork teise käega ära (**vt joonis E**). Rohelise korki külge on lõdvalt kinnitatud metalltoruke.
- Kui teil ei õnnestu rohelist korki eemaldada, paluge oma hooldajal end aidata või võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



Joonis E

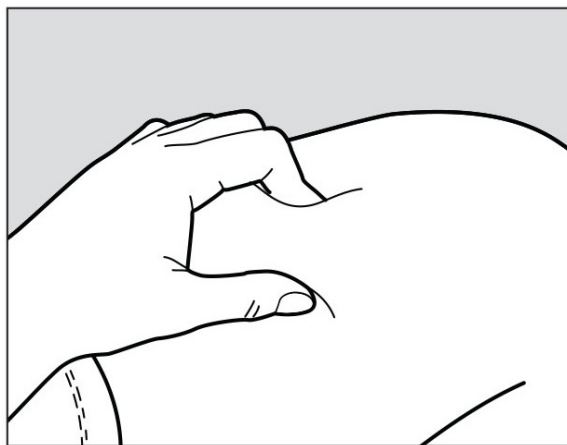
Oluline: Ärge puudutage nõelakaitset, mis paikneb pen-süstli otsas aknapiirkonnast allpool (**vt joonis A**), et vältida juhuslikku nõelatorget.

- Visake roheline kork teravate esemete konteinerisse.
- Pärast rohelise korki eemaldamist on pen-süstel valmis kasutamiseks. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korki eemaldamist, tuleb see visata teravate esemete konteinerisse ja kasutada uut pen-süstlit.
- Ärge kunagi asetage rohelist korki pärast eemaldamist pen-süstlile tagasi.
- Hoidke pen-süstli ülemisest osast mugavalt ühe käega kinni, nii et te näete pen-süstli aknapiirkonda (**vt joonis F**).



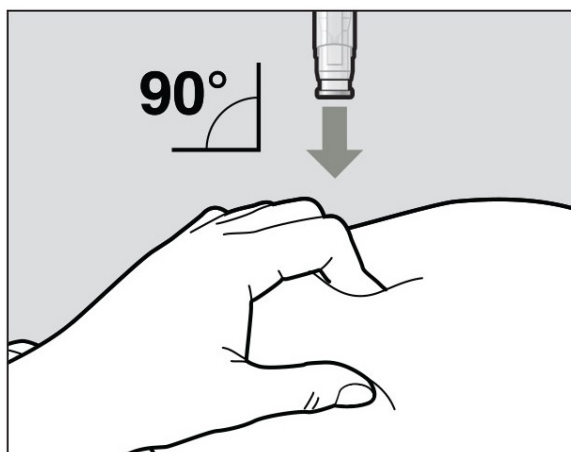
Joonis F

- Teise käega pigistage puhastatud nahapiirkond õrnalt volti, et süstekoht kindlalt ette valmistada (**vt joonis G**). Pen-süstel vajab õigeks aktiveerumiseks kindlat süstekohta.
- Naha pigistamine volti on vajalik selleks, et tagada ravimi süstimine naha alla (rasvkoesse), mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib valmistada ebamugavust.



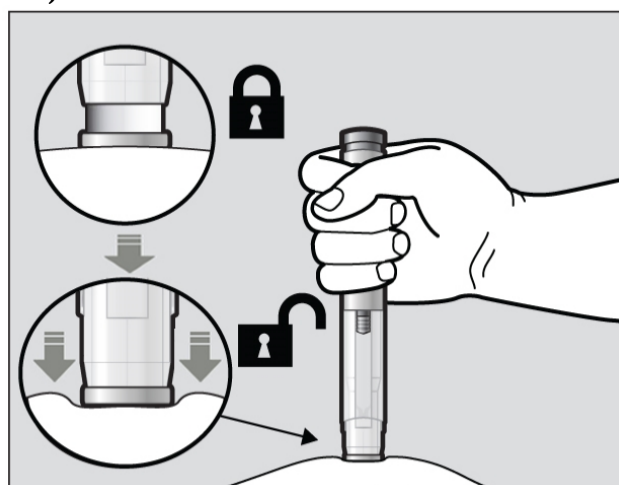
Joonis G

- **Ärge** vajutage veel rohelisele aktiveerimisnupule.
- Asetage pen-süstli nõelakaitse 90° nurga all vastu nahavolti (**vt joonis H**).
- Tähtis on valida õige nurk, et tagada ravimi manustamine naha alla (rasvkoesse), vastasel korral võib süstimine olla valus ning ravim ei pruugi toimida.



Joonis H

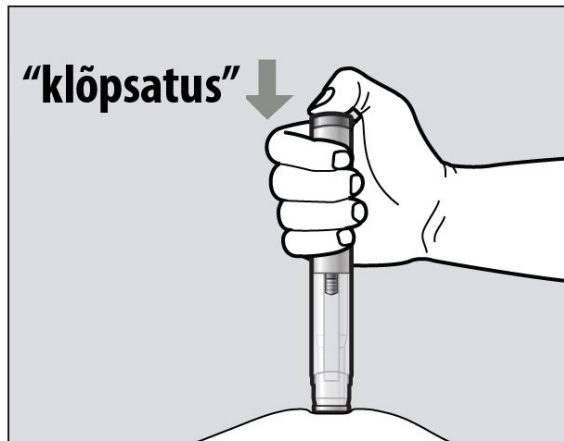
- Pen-süstli kasutamiseks peate te esmalt vabastama rohelise aktiveerimisnupu.
- Selle vabastamiseks suruge pen-süstel tugevalt vastu nahavolti, kuni nõelakaitse on täielikult sisse surutud (**vt joonis I**).



Joonis I

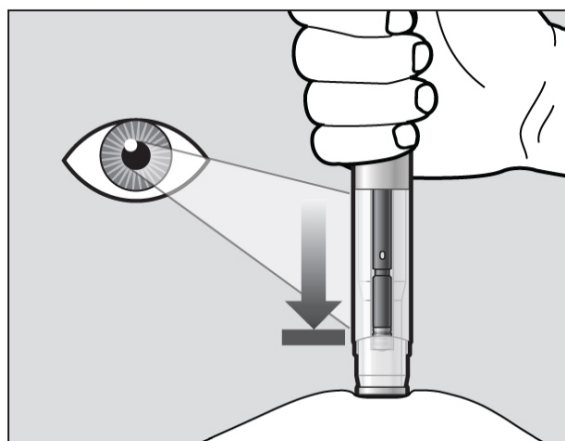
- Hoidke nõelakaitse jätkuvalt sissesurutuna.

- Kui te ei hoia nõelakaitset täielikult vastu nahka surutuna, siis roheline aktiveerimisnupp ei tööta.
- Hoidke nahka jätkuvalt voldis, kui te pen-süstlit oma kohal hoiate.
- Vajutage rohelisele aktiveerimisnupule, et süstimist alustada. Kuuldav „klõpsatus“ näitab, et süstimine on alanud. Hoidke roheline nupp allavajutatuna ja suruge pen-süstlit endiselt tugevasti vastu nahka (**vt joonis J**). Kui teil ei õnnestu süstimist alustada, paluge oma hooldajal end aidata või võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.



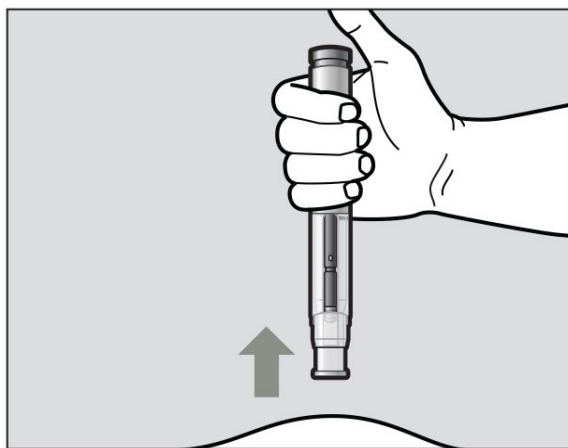
Joonis J

- Lillat värvi indikaator liigub süstimise ajal mööda aknapiirkonda edasi (**vt joonis K**).
- Jälgige lillat värvi indikaatorit, kuni see enam ei liigu, et veenduda kogu ravimiannuse süstimises.



Joonis K

- Süstimine võib kesta kuni **10 sekundit**.
- Süstimise ajal võite te kuulda teist „klõpsatust“, aga te peate endiselt hoidma pen-süstlit tugevasti vastu nahka surutuna, kuni lillat värvi indikaator enam ei liigu.
- Kui lillat värvi indikaator enam ei liigu, vabastage roheline nupp. Tõstke pen-süstel 90° nurga all süstekohalt otse üles, kuni nõel on nahast välja tulnud. Seejärel liigub nõelakaitse välja ja lukustub oma asendisse, kattes nõela (**vt joonis L**).



Joonis L

- Kontrollige aknapiirkonda, et see oleks täidetud lillat värvi indikaatoriga (**vt joonis L**).
- Kui aknapiirkond ei ole lillat värvi indikaatoriga täidetud
 - Nõelakaitse ei pruugi olla lukustunud. **Ärge** katsuge pen-süstli nõelakaitset, sest te võite ennast nõelaga torgata. Kui nõel ei ole nõelakaitsega kaetud, asetage pen-süstel ettevaatlikult teravate esemete konteinerisse, et vältida enda vigastamist nõelaga.
 - Te ei pruugi olla saanud RoActemra koguannust. **Ärge** püüdke pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korra ke süstimisest teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma tervishoiutöötajale.

Pärast süstimist

- Süstekohas võib esineda vähest veritsust. Te võite suruda süstekohale vati- või marlitupsu.
- **Ärge** hõõruge süstekohta.
- Vajaduse korral võite süstekohtale asetada väikese sideme.

Samm 4. Pen-süstli äraviskamine

- RoActemra pen-süstlit ei tohi uuesti kasutada.
- Asetage kasutatud pen-süstel oma teravate esemete konteinerisse (vt „**Kuidas kasutatud pen-süstlid ära visata?**”)
- **Ärge** pange pen-süstlile korki tagasi.
- **Kui teid süstib teine inimene, siis peab ta samuti olema pen-süstli eemaldamisel ja äraviskamisel ettevaatlik, et vältida juhuslikku nõelatorget ja infektsiooni ülekandumist.**

Kuidas kasutatud pen-süstlid ära visata?

- Asetage kasutatud RoActemra pen-süstel ja roheline kork kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (**vt Joonis M**).
- **Ärge visake kasutatud pen-süstlit ja rohelist korki majapidamisjätmete hulka ning ärge neid taaskasutage.**



Joonis M

- Täitunud konteiner visake minema tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhiste kohaselt.

- Hoidke teravate esemete konteinerit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoidke RoActemra pen-süstlit ja teravate esemete konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

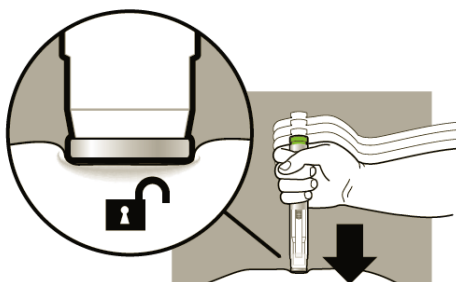
Registreerige oma süste

- Kirjutage üles süstimise kuupäev ja kellaaeg ning kehapiirkond, kuhu te süste tegite. Samuti võib olla kasulik kirjutada üles mistahes küsimused või probleemid, mis teil süstimisega seoses olid, nii et saate nende kohta oma tervishoiutöötajalt küsida.

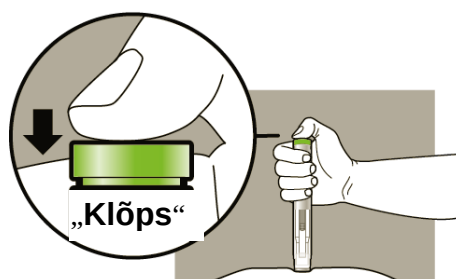
Kui teil on küsimusi või probleeme seoses RoActemra pen-süstliga, rääkige oma tervishoiutöötajaga, kes on tuttav RoActemra kasutamisega.

Need piktogrammid on esitatud pakendi infolehe vasakus servas

- 1** Lukustuse avamiseks **suruge** vastu nahka. **Ärge** vajutage veel rohelist nuppu.



- 2** Seejärel vajutage süstimiseks rohelist nuppu.



Lugege kasutusjuhendit