

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi iga ml sisaldab 20 mg totsilizumabi*

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

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

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

*inimese interleukiin-6 (IL-6) retseptorite vastane humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni helekollane lahus, mille pH on 5,9...6,5 ja osmolaarsus 140...200 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tofidence kombinatsioonis metotreksadiga on näidustatud:

- raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutel, keda ei ole varem metotreksadiga 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 Tofidence'i kasutada monoteraapiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui metotreksadiga ravi jätkamine on sobimatu.

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

Tofidence on näidustatud 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks täiskasvanutele, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

Tofidence on näidustatud aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi (sJIA) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel. Tofidence'i võib kasutada monoteraapiana (kui esineb metotreksaadi talumatus või ravi metotreksadiga on sobimatu) või

kombinatsioonis metotreksaadiga. Tofidence kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud juveniilse idiopaatilise polüartriidi (pJIA; reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi eelneval kasutamisel. Tofidence'i võib kasutada monoterapiana, kui esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaadiga ravi jätkamine on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama reumatoidartriidi, COVID-19 või süsteemse või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Kõikidele totalsilizumabiga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi ohutuskkaart.

Annustamine

Reumatoidartriidiga patsiendid

Soovitatav 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 x kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides vähendada totalsilizumabi annust 4 mg/kg-ni või katkestada totalsilizumabi kasutamine kunialaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaataminotransferaasi (ASAT) väärtuste normaliseerumiseni. Alustada ravi uuesti annuses 4 mg/kg või 8 mg/kg, nagu kliiniliselt näidustatud.
> 3...5 x ULN (kinnitatud korduva määramisega, vt lõik 4.4).	Katkestada totalsilizumabi manustamine kuni väärtused on < 3 x ULN ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 x ULN puhul. Püsiva suurenemise korral > 3 x ULN lõpetada totalsilizumabi kasutamine.
> 5 x ULN	Lõpetada totalsilizumabi kasutamine.

- Neutrofiilide absoluutarv (*absolute neutrophil count*, ANC) on madal.

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

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

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /µl)	Tegevus
50...100	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on > 100 x 10 ³ /µl, alustada uuesti totsilizumabi kasutamist annuses 4 mg/kg ja suurendada annust 8 mg/kg-ni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine.

COVID-19 patsiendid

Soovitav annus COVID-19 raviks on 8 mg/kg 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 patsientidele, kellel on mõni järgmistest laboratoorsetest kõrvalekalletest:

<u>Laboratoorse analüüsi tüüp</u>	<u>Laboratoorne väärtus</u>	<u>Tegevus</u>
Maksaensüümide aktiivsus	≥ 10 x ULN	Totsilizumabi manustamine ei ole soovitatav
Neutrofiilide absoluutarv	< 1 x 10 ⁹ /l	
Trombotsüütide arv	< 50 x 10 ³ /µl	

Patsientide erigrupid

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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. Annus tuleb iga manustamiskorral arvutada 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel soovitatakse totsilizumabi manustamine katkestada järgmiste laboratoorsete kõrvalekallete puhul, mis on toodud allpool tabelites. Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava metotreksaadi ja/või teiste ravimite annust muuta või ravi lõpetada ja totsilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise situatsiooni hindamiseni. Kuna süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab totsilizumab-ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 x kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides katkestada totsilizumabi kasutamine kuni ALAT/ASAT väärtuste normaliseerumiseni.
> 3...5 x ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine kuni väärtused on < 3 x ULN ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 x ULN puhul.
> 5 x ULN	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ⁹ /l)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb > 1 x 10 ⁹ /l, alustada uuesti totsilizumabi kasutamist.
ANC < 0,5	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /µl)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on > 100 x 10 ³ /µl, alustada uuesti totsilizumabi kasutamist.

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /μl)	Tegevus
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata totsilizumabi annuse vähendamise mõju süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, kellel on esinenud kõrvalekaldeid laboratoorsete analüüside 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, tuleb hoolega kaaluda ravi jätkamise otstarbekust.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Üle 2-aastastele 30 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele soovitatakse annus 8 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel ja alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 10 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel. Annus tuleb igal manustamiskorral arvutada 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.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel soovitatakse totsilizumabi manustamine katkestada järgmiste laboratoorsete kõrvalekallete puhul, mis on toodud allpool tabelites. Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava metotreksaadi ja/või teiste ravimite annust muuta või ravi lõpetada ning totsilizumabi manustamine katkestada kuni kliinilise situatsiooni hindamiseni. Kuna polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral võivad laboratoorseid väärtusi muuta paljud kaasuvad seisundid, peab totsilizumab-ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 x kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires katkestada totsilizumabi kasutamine kuni ALAT/ASAT väärtuste normaliseerumiseni.
> 3...5 x ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine kuni väärtused on < 3 x ULN ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 x ULN puhul.
> 5 x ULN	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ⁹ /l)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist.
ANC 0,5...1	Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui ANC suureneb > 1 x 10 ⁹ /l, alustada uuesti totsilizumabi kasutamist.
ANC < 0,5	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /μl)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine. Kui trombotsüütide arv on > 100 x 10 ³ /μl, alustada uuesti totsilizumabi kasutamist.
< 50	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral peab ravi totsilizumabiga laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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, tuleb hoolega kaaluda ravi jätkamise otstarbekust.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel, vanuses > 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel ei ole totsilizumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole totsilizumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa anda annustamissoovitusi.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist tuleb totsilizumabi reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning COVID-19-ga patsientidele manustada veeniinfusiooni teel 1 tunni jooksul.

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi ning COVID-19-ga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

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

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

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

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Infusiooniga seotud reaktsiooni nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb infusioonikiirust vähendada või infusioon lõpetada ning manustada kohe sobivaid ravimeid/toetavat ravi, vt lõik 4.4.

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.

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, kaasa arvatud totsilizumabi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8, kõrvaltoimed). Ravi totsilizumabiga ei tohi alustada aktiivse infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3). Totsilizumabi manustamine tuleb katkestada juhul, kui patsiendil tekib raske infektsioon, ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui infektsioon on saadud kontrolli alla (vt lõik 4.8). Ettevaatlik peab olema juhul, kui totsilizumabi 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 mõõduka või raske reumatoidartriidi või polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi bioloogilist ravi, on tähtis raske infektsiooni õigeaegne avastamine, sest ägeda faasi reaktsiooni pärssimisega seoses võivad väheneda ägeda infektsiooni nähud ja sümptomid. Totsilizumabi toimet C-reaktiivsele valgule (CRV), neutrofiilidele ja infektsiooninähtudele tuleb arvesse võtta siis, kui hinnatakse võimaliku infektsiooni esinemist. Patsiente (kaasa arvatud väiksemaid süsteemse või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsi, kes ei pruugi osata nii hästi oma sümptomeid kirjeldada) ning süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele enne totsilizumabiga ravi alustamist teha latentse tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele tuleb enne totsilizumabiga ravi alustamist määrata standardne antimükobakteriaalne 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 ravi ajal totalsilizumabiga või ravijärgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kurtumus/kaalulangus, subfebrilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

Reumatoidartriidi 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 reumatoidartriidiga patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud perforatsiooni juhtusid divertikuliidi komplikatsioonidena (vt lõik 4.8). Totalsilizumabi 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, tuleb teda koheselt uurida, et avastada varakult divertikuliit, mis võib olla seotud seedetrakti perforatsiooni tekkega.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totalsilizumabi infusiooniga seoses on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone (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 totalsilizumabiga tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni koheseks raviks peavad käepärast olema sobivad ravimid. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkus- / tõsise infusiooniga seotud reaktsiooni ilmnemisel tuleb totalsilizumabi manustamine kohe katkestada ja lõpetada jäädavalt totalsilizumabi kasutamine.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

Ravi totalsilizumabiga, eriti kui seda manustatakse koos metotreksaadiga, 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

Totalsilizumabi 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 ravimitega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt metotreksaat). Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda muude maksafunktsiooni testide teostamist, sh bilirubiini määramist.

Totalsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud raske maksakahjustuse, sealhulgas ägeda maksapuudulikkuse, hepatiidi ja ikteruse teket (vt lõik 4.8). Raske maksakahjustus tekkis vahemikus 2 nädalat kuni rohkem kui 5 aastat pärast totalsilizumabiga 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 totalsilizumabiga patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 1,5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist. Ravi ei ole soovitatav reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, kellel on ravigeelsed ALAT või ASAT väärtused > 5 x kõrgemad normivahemiku ülempiirist.

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel tuleb ALAT/ASAT 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 ALAT või ASAT aktiivsus on suurenenud $> 3...5$ x üle normivahemiku ülempiiri, mida kinnitab korduv määramine, tuleb ravi totalsilizumabiga

katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on neutrofiilide absoluutarv (ANC) alla $2 \times 10^9/l$. Ettevaatlik peab olema kaaludes totsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on madal trombotsüütide arv (st trombotsüütide arv alla $100 \times 10^3/\mu l$). Ravi jätkamine ei ole soovitatav reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 raskete infektsioonide tekkeks, kuigi totsilizumabi kliinilistes uuringutes ei ole seni ilmnenud kindlat seost neutrofiilide arvu languse ja raskete infektsioonide esinemise vahel.

Reumatoidartriidiga 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.

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 (*low-density lipoprotein*, LDL), kõrge tihedusega lipoproteiini (*high-density lipoprotein*, HDL) ja triglütseriidide sisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel ei täheldatud aterosenset näitajate tõusu ning üldkolesterooli tõus reageeris ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning reumatoidartriidiga patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast totsilizumabiga 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 totsilizumabi kasutamisel on praegu teadmata.

Pahaloomulised kasvaja

Reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks. See risk võib suurened immunomoduleerivate ravimite kasutamisel.

Vaktsinatsioonid

Totsilizumabiga samaaegselt ei tohi manustada elus- või elus nõrgestatud vaktsiine, sest selle kliiniline ohutus ei ole kindlaks tehtud. Randomiseeritud avatud uuringus olid totsilizumabi ja metotreksaadiga ravitud täiskasvanud reumatoidartriidiga patsiendid võimelised nii 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kui teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiini manustamise järgselt saavutama efektiivse immuunvastuse, mis oli võrreldav ainult metotreksaati saanud patsientidel täheldatud immuunvastusega. Enne totsilizumabiga ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele, eriti süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidele kõik vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele juhistele. Elusvaktsiinide manustamise ja totsilizumabiga ravi alustamise vaheline intervall peab olema kooskõlas kehtivate vaktsinatsioonijuhistega immunosupressiivsete ravimite kasutamise kohta.

Kardiovaskulaarne risk

Reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil tuleb

osana tavaravist ohjata ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totalsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega reumatoidartriidi, süsteemse või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel. Totalsilizumabi ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

COVID-19 patsiendid

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

Infektsioonid

Totalsilizumabi ei tohi manustada COVID-19 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 ALAT või ASAT aktiivsus. Hulgiorganpuudulikkus 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 patsientidele, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus suurenenud üle 10 x ULN. COVID-19 patsientidel tuleb ALAT või ASAT aktiivsust jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Ravimit ei ole soovitatav manustada COVID-19 patsientidele, kellel ilmneb ANC < 1 x 10⁹/l või trombotsüütide arv < 50 x 10³/μl. Neutrofiilide ja trombotsüütide arvu tuleb jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale, vt lõik 4.2.

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E 433) 20 mg/ml totalsilizumabis. Polüsorbaat võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Totalsilizumabi 10 mg/kg ühekordse annuse manustamisel koos metotreksaadiga annuses 10...25 mg üks kord nädalas ei olnud kliiniliselt olulist mõju metotreksaadi ekspositsioonile.

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud metotreksaadi, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) või kortikosteroidide toimet totalsilizumabi kliirensile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsvad tsütokiinid, näiteks IL-6, mis stimuleerivad

kroonilist põletikku. Seega võib tugevatoimelise tsütokiini inhibeeriva ravi, nagu totsilizumabi kasutuselevõtmise järgselt CYP450 ekspressioon suurened.

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

Reumatoidartriidiga 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 tuleb jälgida 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 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 kasutama ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

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

Totsilizumabi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas totsilizumab eritub inimese rinnapiima. Loomadel ei ole totsilizumabi piima eritumist uuritud. Otsuse tegemisel, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmist või jätkata/lõpetada ravi totsilizumabiga, tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist totsilizumabiga saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumab-ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Totsilizumab mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet (vt lõik 4.8 „Pearinglus“).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed (esines $\geq 5\%$ -l patsientidest, kes said totsilizumabi monoterapiiana või kombinatsioonis HMRidega reumatoidartriidi ning polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral) olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit, peavalu, hüpertensioon ja ALAT aktiivsuse tõus.

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

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (ilmnesid $\geq 5\%$ -l patsientidest, kes said totsilizumabi COVID-19 raviks) olid maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, kõhukinnisus ja kuseteede infektsioon.

Tabelis 1 ja tabelis 2 on MedDRA organsüsteemi klasside 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 ($> 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Reumatoidartriidiga patsiendid

Totsilizumabi ohutusprofiili on uuritud neljas platseebokontrolliga uuringus (uuringud II, III, IV ja V), ühes metotreksaadiga kontrolliga uuringus (uuring I) ja nende uuringute jätkufaasis (vt lõik 5.1). Neljas uuringus (uuringud II, III, IV ja V) oli topeltpime kontrolliga periood 6 kuud ja ühes uuringus (uuring II) kuni 2 aastat. Topeltpimedates kontrolliga uuringutes said 774 patsienti totsilizumabi annuses 4 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadiga, 1870 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadi või teiste HMRidega ning 288 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg monoteraapiana.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioon hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe totsilizumabi annuse kas topeltpimedate kontrollperioodi 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.

Tabel 1. Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mis ilmsid reumatoidartriidiga patsientidel, kes said totsilizumabi monoteraapiana või kombinatsioonis metotreksaadi või teiste HMRidega toepeltpimedat kontrolliga perioodi või turuletulekujärgse kasutamise jooksul

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	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 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 maksakahjustus, hepatiit, ikterus Väga harv: maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed, ülitundlikkusreaktsioonid		

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelsterminitega			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	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, hüpofibrinogeneemia		
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	
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 kontrolliga kliinilistes uuringutes. Esinemissageduse kategooria hinnati 95% usaldusvahemiku ülempiirina, mis arvutati kõigi kliinilistes uuringutes TCZ-d kasutanud patsientide koguarvu põhjal.

Infektsioonid

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

6-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes oli raskete infektsioonide esinemissagedus 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRide kasutamisel 5,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta võrreldes 3,9 juhuga 100 patsiendiaasta kohta platseebo pluss HMR-ravi rühmas. Monoteraapia uuringus oli raskete

infektsioonide esinemissagedus 3,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta totalsilizumabi rühmas ja 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta metotreksaadi rühmas.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli raskete infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud rasketeks 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. Turuletulekujärgselt on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse (sealhulgas pneumoniidi ja kopsufibroosi) juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga.

Seedetrakti perforatsioon

6-kuulistes kontrollitud kliinilistes uuringutes oli totalsilizumab-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 totalsilizumabi puhul peamiselt divertikuliidi komplikatsioonidena, sh generaliseerunud mädane peritoniit, seedetrakti alumise osa perforatsioon, fistul ja abstsess.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrolliga 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 HMR-ravi rühmas ja 5,1% patsientidest platseebo pluss HMR-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 totalsilizumabiga kontrolliga 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).

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

6-kuulistes kontrolliga 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 veritsusi.

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

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

6-kuulistes kontrolliga uuringutes täheldati ALAT/ASAT aktiivsuse mööduvat suurenemist $> 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri 2,1% totalsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9% metotreksaati, 6,5% 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRe ja 1,5% platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite (nt metotreksaadi) lisamine totalsilizumabi monoterapiale põhjustasmaksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist $> 5 \times$ üle normivahemiku ülempiiri täheldati 0,7% totalsilizumabi monoterapiat ja 1,4% totalsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totalsilizumabiga. Topeltpimeda kontrolliga 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 $> 1...2 \times$ üle normivahemiku ülempiiri ja 0,4%-l patsientidest $> 2 \times$ üle normivahemiku ülempiiri.

Topeltpimeda kontrolliga perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrolliga kliinilistes uuringutes täheldatuga.

Lipiidiiväärtused

6-kuulistes kontrolliga 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 $\geq 6,2$ mmol/l, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1$ mmol/l. Lipiidiiväärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

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

Pahaloomulised kasvaja

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata pahaloomuliste kasvajate võimalikku esinemissagedust pärast kokkupuudet totalsilizumabiga. Pikaajalised ohutusuurinud on käimas.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

COVID-19 patsiendid

Totsilizumabi ohutuse hindamine COVID-19 korral põhines kolmel randomiseeritud topeltpimedal platseebokontrolliga uuringul (uurinud 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 organsüsteemi klasside järgi loetletud kõrvaltoimed põhinevad juhtudel, mis ilmnesid vähemalt 3%-l totalsilizumabiga ravitud patsientidest ning sagedamini kui platseebot saanud patsientidel kliiniliste uuringute ML42528, WA42380 ja WA42511 ühendatud ohutuspopulatsioonis.

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

MedDRA organsüsteemi klass	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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

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

Uringueelselt süsteemseid kortikosteroide saanute ravirühmas täheldatud ohutusprofiil oli kooskõlas kogu uuringupopulatsioonist saadud totsilizumabi ohutusprofiiliga, mis on toodud tabelis 2. Selles alamrühmas esines infektsioone ja tõsiseid infektsioone vastavalt 27,8%-l ja 18,1%-l intravenoosse totsilizumabiga 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 totsilizumabi intravenoosset annust vs. platseebot saanud COVID-19 patsientidel üldjuhul (üksikute eranditega) sarnane. Trombotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemist ning ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemist esines intravenoosset totsilizumabi saanud patsientidel sagedamini kui platseebot saanutel (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Totsilizumabi ohutusprofiil lastel on kokku võetud allpool polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi lõikudes. Üldiselt olid polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed tüübilt sarnased reumatoidartriidiga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetega, vt lõik 4.8.

Tabelis 3 on MedDRA organsüsteemi klassi järgi loetletud totsilizumabiga ravitud polüartikulaarse (pJIA) ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA) 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. Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mis ilmsid kliinilise uuringu süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA) või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) patsientidel, kes said totalsilumabi monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

MedDRA organsüsteemi klass	Eelitermin	Esinemissagedus		
Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	pJIA, sJIA		
	Nasofarüingit	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 tõus		pJIA	
	Neutrofiilide arvu langus	sJIA	pJIA	
	Trombotsüütide arvu langus		sJIA	pJIA
	Kolesterooli-sisalduse tõus		sJIA	pJIA

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

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Intravenoosse totalsilumabi ohutusprofiil polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi korral on uuritud 188 patsiendil vanuses 2...17 aastat. Ravi kogukestus oli 184,4 patsiendiaastat. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelis 3. Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt sarnased reumatoidartriidi ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatuga, vt lõik 4.8. Võrreldes reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidega, kirjeldati polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel sagedamini nasofarüingiti, peavalu, iiveldust ja neutrofiilide arvu langust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel kui reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel.

Infektsioonid

Infektsioonide esinemissagedus totalsilumabi saanud patsientide seas oli 163,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed olid nasofarüingit ja ülemiste hingamisteede infektsioonid. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli arvuliselt suurem 10 mg/kg totalsilumabi saanud alla 30 kg kaaluvatel patsientidel (12,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) võrreldes 8 mg/kg totalsilumabi 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

totsilizumabi saanud alla 30 kg kaaluvatel patsientidel (21,4%) võrreldes 8 mg/kg totsilizumabi saanud 30 kg või rohkem kaaluvate patsientidega (7,6%).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel määratletakse infusiooniga seotud reaktsioone kui kõiki kõrvaltoimeid, mis ilmnevad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni. Totsilizumabi 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 reumatoidartriidi ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatuga, vt lõik 4.8.

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

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus avastati totsilizumabi saanud patsientide seas 1%-l patsientidest trombotsüütide arvu langus $\leq 50 \times 10^3/mikroliitris$, millega ei kaasnenud veritsusi.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus avastati totsilizumabi saanud patsientide seas ALAT või ASAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri vastavalt 3,7%-l ja $< 1\%$ -l patsientidest.

Lipiidiväärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus intravenoosse totsilizumabi uuringus WA19977 tõusis vastavalt 3,4%-l ja 10,4%-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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Intravenoosse totsilizumabi ohutusprofiili süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi korral on uuritud 112 patsiendil vanuses 2...17 aastat. 12-nädalases topeltpimedas kontrolliga uuringufaasis said 75 patsienti ravi totsilizumabiga (8 mg/kg või 12 mg/kg kehakaalu kohta). Pärast 12 nädalat või haiguse halvenemise tõttu totsilizumabile ülemineku ajal raviti patsiente avatud jätkufaasis.

Üldiselt olid süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimed tüübilt sarnased reumatoidartriidiga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetele, vt lõik 4.8. Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelis 3. Võrreldes reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidega, kirjeldati süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel sagedamini nasofarüngiiti, neutrofiilide arvu langust, maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu ja kõhulahtisust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel kui reumatoidartriidiga täiskasvanud patsientidel.

Infektsioonid

12-nädalases kontrolliga faasis oli kõikide infektsioonide esinemissagedus intravenoosse totsilizumabi 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 kontrolliga faasis oli intravenoosse totsilizumabi rühmas raskete infektsioonide esinemissagedus 11,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Ühe aasta möödudes avatud jätkufaasis püsis raskete infektsioonide üldine esinemissagedus stabiilsena – 11,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Kirjeldatud rasked infektsioonid olid sarnased reumatoidartriidiga 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 kontrolliga faasis tekkisid infusiooni ajal kõrvaltoimed 4%-l totalsilizumabi rühma patsientidest. Üks kõrvaltoime (angioödeem) loeti raskeks ja eluohtlikuks ning selle patsiendi ravi katkestati.

12-nädalases kontrolliga 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, liigesvalu 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%) kontrolliga uuringufaasis ning kuni avatud kliinilise uuringuni ja selle ajal.

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

Avatud jätkufaasis tekkis trombotsüütide arvu langus alla 100×10^3 /mikroliitri 3%-l totalsilizumabi rühma patsientidest; sellega seotud verejookse ei täheldatud.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrolliga faasis avastati ALAT või ASAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri vastavalt 5%-l ja 3%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas ning 0%-l platseeborühmas.

Avatud jätkufaasis tekkis ALAT või ASAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri 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.

Lipiidi väärtused

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

Immunogeensus

Ravi ajal totalsilizumabiga võivad tekkida totalsilizumabivastased antikehad. Võib täheldada antikehade tekkimise korrelatsiooni kliinilise ravivastusega või kõrvaltoimete tekkimisega.

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 neutropeenია.

Lapsed

Lastel ei ole üleannustamisjuhtusid täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Totsilizumab on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

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 vere loome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes totsilizumabiga ravitud RA patsientidel 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 piires. Täheldati hemoglobiinisalduse suurenemist läbi totsilizumabi poolt põhjustatud IL-6 toime vähenemise heptsidiini produktsioonile, et suurendada raua saadavust. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiresse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul. Tervetel isikutel, kellele manustati totsilizumabi annustes 2...28 mg/kg, oli neutrofiilide absoluutarvu langus suurim 3...5 päeva pärast manustamist. Seejärel taastus neutrofiilide algtase annusest sõltuval viisil. Reumatoidartriidiga patsientidel ilmnas sarnane neutrofiilide absoluutarvu muutus totsilizumabi manustamise järgselt (vt lõik 4.8). COVID-19 patsientidel, kellele manustati intravenoosselt totsilizumabi üks 8 mg/kg annus, täheldati juba 7. päeval CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiresse.

Reumatoidartriidiga 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 totsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel monoteraapiana. Uuringutes II, III ja V manustati totsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel koos metotreksaadiga ning seda võrreldi platseebo ja metotreksaadi 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 metotreksaadiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat metotreksaatravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt metotreksaati saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana. Võrdlusrühmas manustati kord nädalas metotreksaati (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 metotreksaadi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel pimeravina 52 nädala vältel kombinatsioonis püsiannuses metotreksaadiga (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 + metotreksaati, 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 metotreksaadi kasutamisel. Totsilizumabi annustes 4 või 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsiannuses metotreksaadiga (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 metotreksaadiga (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 metotreksaadiga.

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 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 platseebo plus metotreksaati või teisi HMRe 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 kontrolliga uuringutes (patsientide %)

	Uuring I AMBITION		Uuring II LITHE		Uuring III OPTION		Uuring IV TOWARD		Uuring V RADIATE	
Nädal	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 metotreksaadiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

Uuringus II hinnati patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi kasutamisel, liigesekahjustuse pidurdumist radioloogiliselt ning seda väljendati modifitseeritud Sharpi skoori ja selle komponentide, eroosiivsuse 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 metotreksaadiga ravitud patsientidel struktuuralse liigesekahjustuse progresseerumine teisel raviaastal püsivalt pärsitud. 104. nädalal oli Sharp-Genanti koguskoori keskmine muutus algväärtusest oluliselt väiksem patsientidel, kes randomiseeriti saama totsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss metotreksaati ($p < 0,0001$) võrreldes patsientidega, kes

randomiseeriti saama platseebot pluss metotreksaati.

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 - tosilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

Pärast üheaastast ravi tosilizumabi ja metotreksaadiga ei esinenud 85% patsientidest ($n = 348$) struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss metotreksaati 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...104. nädalani.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

Tosilizumabiga 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. Tosilizumabiga ravitud patsientidel täheldati HAQ-DI skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMRe saanud patsientidega. Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 tosilizumab 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + metotreksaadi rühmas. Tosilizumab 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

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

Tosilizumab versus adalimumab monoterapiaga

Uuringus VI (WA19924), mis oli tosilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 reumatoidartriidiga patsienti, kes ei talunud metotreksaati või kellel metotreksaadiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud metotreksaadi kasutamisel piisavat ravivastust). Tosilizumabi rühma patsiendid said tosilizumabi veeniinfusiooni (i.v.) teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot nahaaluse (s.c.) süstina iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi nahaaluse süstina (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebot veeniinfusioonina iga 4 nädala järel. Tosilizumabi 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
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
ACR20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 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

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, ALAT ja ASAT aktiivsuse tõus 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. Üheteistkümnel (6,8%) totsilizumabi rühma patsiendil ja viiel (3,1%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 2. või suurema raskusastme ALAT 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 metotreksaadiga mitteravitud, varajases staadiumis reumatoidartriit

2-aastases uuringus VII (WA19926), kus kavandatud esmane analüüs leidis aset 52. nädalal, hinnati 1162 varem metotreksaati mittesaanud, keskmise raskusega kuni raske, aktiivse varajases staadiumis reumatoidartriidiga (haiguse keskmine kestus ≤ 6 kuud) täiskasvanud patsienti. Ligikaudu 20% patsientidest olid saanud eelnevat ravi HMRidega, kuid mitte metotreksaadiga. Selles uuringus hinnati iga 4 nädala järel intravenoosselt manustatud 4 või 8 mg/kg totsilizumabi/metotreksaadi kombinatsioonravi, intravenoosselt manustatud 8 mg/kg totsilizumabi monoterapia ja metotreksaadi 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. Esmase tulemusnäitaja saavutas märkimisväärselt suurem protsent patsiente 8 mg/kg totsilizumabi + metotreksaadi ja totsilizumabi monoterapia rühmades võrreldes ainult metotreksaadiga. Totsilizumabi 8 mg/kg + metotreksaadi 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 metotreksaadiga. Selles uuringus analüüsiti ettemääratud uurivate tulemusnäitajatena 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 metotreksaati mittesaanud, varajases staadiumis reumatoidartriidiga 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 ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Nädal 52 ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes)				
Nädal 52	-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
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

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) koostöörühki uuring COVID-19 diagnoosiga hospitaliseeritud täiskasvanutel

RECOVERY oli Ühendkuningriigis läbi viidud suur randomiseeritud kontrolliga 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 totalsilzumabi või ainult tavaravi.

Efektiivsusanalüüsid tehti ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis, kuhu kuulus 4116 patsienti, kellest 2022 randomiseeriti totalsilzumabi + 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 europiidse 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. Totalsilzumabi + 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 totalsilzumabi 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 kortikosteroide saanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas oli 0,79 (95% CI: 0,70...0,89) ja uuringu alguses süsteemseid kortikosteroide mittesaanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas 1,16 (95% CI: 0,91...1,48).

Haiglast väljakirjutamiseni kulunud aja mediaan oli 19 päeva totalsilzumabi + 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 totalsilzumabi + tavaravi rühmas 35% (619/1754) ja ainult tavaravi rühmas 42% (754/1800) (riskide suhe [95% CI] = 0,84, [0,77...0,92] $p<0,0001$).

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totalsilzumabi efektiivsust aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi ravis hinnati 12-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, 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 vajanuks kortikosteroidi kasutamist annustes üle 0,5 mg/kg prednisooni ekvivalenti. Ravimi efektiivsust makrofaagide aktivatsiooni sündroomi ravis ei ole uuritud.

Patsiendid (metotrektsaadiga ravitud või mitte) randomiseeriti (totalsilzumab:platseebo = 2:1) ühte kahest ravirühmast. 75 patsienti said totalsilzumabi 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 ACR70 ravivastuse, oli lubatud kortikosteroidi annuse järk-järguline 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 ACR30 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 süsteemsest juveniilsest idiopaatilisest artriidist 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 järk-järguline vähendamine

Kortikosteroidi annuse vähendamine oli lubatud JIA ACR70 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 ACR30 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 hemoglobiinisisaldus 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 ($p < 0,0001$).

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust hinnati kolmeosalises uuringus WA19977, kaasa arvatud avatud jätku-uuringus aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel. Esimene osa oli 16-nädalane aktiivse totsilizumab-ravi sissejuhatav periood ($n = 188$), millele järgnes teine osa ehk 24-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga 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 ACR30 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 metotreksaadi või kortikosteroidide kasutamise järgi. Iga patsient jätkas uuringu teist osa kuni 40. nädalani või kuni täitis JIA ACR30 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 ACR30 ägenemine võrreldes 16. nädalaga. Haiguse ägenemine tekkis neljakümne kaheksal protsendil (48,1%; 39/81) platseebot saanud patsientidest võrreldes 25,6%-ga (21/82) totsilizumab-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 totsilizumab-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 ACR30 või kõrgema astme ravivastuse saavutanud 95,1% pidevat totsilizumab-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%*

* $p < 0,01$, totsilizumab vs. platseebo

Haigusest haaratud liigete arv vähenes oluliselt uuringu algusega võrreldes totsilizumabi 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 totsilizumabi 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 totsilizumabiga 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 ACR30 ägenemisega patsientide arv ja osakaal ning JIA ACR30/50/70/90 ravivastusega patsientide osakaal 40. nädalal eelneva bioloogilise ravi järgi (ITT populatsioon – II uuringuosa)

	Platseebo		Kõik TCZ	
Bioloogiline ravi	Jah (N = 23)	Ei (N = 58)	Jah (N = 27)	Ei (N = 55)
JIA ACR30 ägenemine	18 (78,3)	21 (36,2)	12 (44,4)	9 (16,4)
JIA ACR30 ravivastus	6 (26,1)	38 (65,5)	15 (55,6)	46 (83,6)
JIA ACR50 ravivastus	5 (21,7)	37 (63,8)	14 (51,9)	46 (83,6)
JIA ACR70 ravivastus	2 (8,7)	32 (55,2)	13 (48,1)	40 (72,7)
JIA ACR90 ravivastus	2 (8,7)	17 (29,3)	5 (18,5)	32 (58,2)

Totsilizumabi saama randomiseeritud patsientide seas esines vähem ACR30 ägenemisi ja oli kõrgem ACR ravivastuste üldine määr kui platseebot saanud patsientidel, vaatamata eelnevale bioloogilisele ravile.

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

Intravenoosne manustamine

Reumatoidartriidiga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 reumatoidartriidiga 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: tasakaaluseisundi 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 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) tasakaaluseisundi 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 patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika iseloomustamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasi põhjal, mis hõlmas 380 täiskasvanud COVID-19 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 totalsilizumabi 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• μ g/ml, 8,94 (8,5) μ g/ml ja 296 (64,7) μ g/ml.

Jaotumine

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

Täiskasvanud COVID-19 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 totalsilizumabi eliminatsioon vereringest kahefaasiline (lineaarne kliirens ja kontsentratsioonist sõltuv mittelineaarne kliirens). Reumatoidartriidiga patsientidel oli lineaarne kliirens 9,5 ml/h. Täiskasvanud COVID-19 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 organtoetust vajavad patsiendid) 35,4 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totalsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totalsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

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

COVID-19 patsientidel oli ravimi kontsentratsioon seerumis mittemääratav keskmiselt 35 päeva pärast ühte totalsilizumabi 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. Tasakaaluseisundis 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 totalsilizumabi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilisse 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 totalsilizumabi farmakokineetikat.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totalsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsides reumatoidartriidiga ja COVID-19 patsientidel ei ilmnunud vanuse, soo ega etnilise päritolu mõju totalsilizumabi farmakokineetikale.

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

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid:

Totsilizumabi farmakokineetika määramiseks kasutati andmebaasi populatsioonifarmakokineetilist analüüsi. Andmebaas hõlmas 140 süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsienti, kes said raviks 8 mg/kg i.v. iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg i.v. iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga < 30 kg), 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 162 mg s.c. iga 10 päeva või 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

Tabel 11. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast i.v. manustamist süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$256 \pm 60,8$	$274 \pm 63,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$69,7 \pm 29,1$	$68,4 \pm 30,0$
C_{keskmine} ($\mu\text{g/ml}$)	$119 \pm 36,0$	$123 \pm 36,0$
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,42	1,37
Akumulatsiooni $C_{\min}$	3,20	3,41
Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 nädalat i.v. raviskeemide puhul

Pärast i.v. 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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).

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Tabel 12. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast i.v. manustamist polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{keskmine} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$

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
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,04	1,01
Akumulatsiooni $C_{\min}$	2,22	1,43
Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ}^*	1,16	1,05

* τ = 4 nädalat i.v. raviskeemide puhul

Pärast i.v. 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.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 seosmist kartsinogeenset potentsiaali.

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

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita mõju fertiilsusele totsilizumabiga ravi ajal. 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 x 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 (E473)
 Polüsorbaat 80 (E433)
 Histidiin
 Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
 Arginiinvesinikkloriid
 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: 80 mg/4 ml
3 aastat: 200 mg/10 ml
27 kuud: 400 mg/20 ml

Lahjendatud ravim

Keemilist ja füüsikalist stabiilsust pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahusega on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 30 °C ja kuni 4 päeva jooksul külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb naatriumkloriidi 9 mg/ml süstelahusega valmistatud lahus 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 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

Totsilizumab on (butüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 4 ml, 10 ml või 20 ml kontsentrati. 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 tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Lahjendada tohib ainult lahuseid, mis on selged kuni opalestseeruvad, värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi. Totsilizumabi ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Reumatoidartriit ja COVID-19

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule totsilizumabi kontsentrati kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus totsilizumabi kontsentrati (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

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 totsilizumabi kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus totsilizumabi 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 totsilizumabi kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus totsilizumabi 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.

Poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 totsilizumabi kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus totsilizumabi 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.

Totsilizumab on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002
EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004
EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuni 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA 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 TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Yonghe Zone, Huangpu District
Guangzhou, 511356
Hiina

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
Badhoevedorp, 1171 LP,
Holland

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.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kõigi näidustuste (reumatoidartriit, süsteemne ja polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit) kohta andma kõikidele arstidele, kes hakkavad Tofidence'i välja kirjutama/kasutama, teavituspaketi, mis sisaldab järgmist:

- Infopakett arstile
- Infopakett meditsiiniõele
- Infopakett patsiendile

Müügiloa hoidja peab teavitusmaterjali sisu ja formaadi ning kommunikatsiooniplaani (kaasa arvatud levitamiskiisi) osas saama heakskiidu ravimiametilt enne materjali levitamist.

Arstile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Viide ravimi omaduste kokkuvõttele (nt link Euroopa Ravimiameti kodulehele)
- Annuse arvutamine (reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid), ettevalmistus infusiooniks ja infusiooni kiirus
- Raskete infektsioonide tekkerisk
 - Preparaati ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb aktiivne infektsioon või selle kahtlus
 - Preparaadi toimetel võivad väheneda ägeda infektsiooni tunnused ja sümptomid, mille tõttu lükkub edasi infektsiooni diagnoosimine
- Hepatotoksilisuse tekkerisk
 - Ettevaatlik peab olema kaaludes totalsilumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus suurenenud $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 5 \times \text{ULN}$.
 - RA, pJIA ja sJIA patsientidel tuleb ALAT/ASAT aktiivsust kontrollida iga 4...8 nädala järel esimesel kuuel ravikuul ning seejärel iga 12 nädala järel. Maksa aminotransferaaside aktiivsusel põhinevad annuse muutmise, sealhulgas totalsilumabiga ravi lõpetamise soovitusel on toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.
- Seedetrakti perforatsioonide tekkerisk, eriti patsientidel, kellel on anamneesis divertikuliit või soolehaavandid
- Üksikasjalik teave tõsistest ravimi kõrvaltoimetest teatamise kohta
- Patsiendile mõeldud infopakettid (antakse patsientidele arstide poolt)
- Juhend, kuidas diagnoosida makrofaagide aktivatsiooni sündroomi süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel
- Ravi katkestamise soovitusel süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Meditasiiniõele mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Meditsiiniliste vigade ja infusioonireaktsioonide vältimine
 - Ettevalmistus infusiooniks
 - Infusiooni kiirus
- Patsiendi jälgimine infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes
- Üksikasjalik teave tõsistest kõrvaltoimetest teatamise kohta

Patsiendile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Pakendi infoleht (nt link Euroopa Ravimiameti kodulehele)
- Patsiendi ohutuskaart
 - et teavitada infektsioonide tekkeriskist, mis võivad muutuda tõsisteks, kui neid ei ravita. Lisaks võivad mõned varem esinenud infektsioonid korduda;
 - et teavitada riskist, et Tofidence'i kasutavatel patsientidel võivad tekkida
 - divertikuliidi komplikatsioonid, mis ilma ravita võivad muutuda tõsisteks;
 - et teavitada riskist, et Totfidence'i kasutavatel patsientidel võib tekkida raske maksakahjustus. Selle jälgimiseks tuleb patsientidele teha maksafunktsiooni testid. Patsient peab arsti otsekohe teavitama sellest, kui tal tekivad maksakahjustuse nähud ja sümptomid, sealhulgas väsimus, kõhuvalu ja kollasus.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sahharoos, polüsorbaat 80, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, arginiinvesinikloriid ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

80 mg/4 ml

Üks 4 ml viaal

Neli 4 ml viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1825/001
EU/1/24/1825/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 20 mg/ml steriilne kontsentraat
totsilizumab
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. infusioon

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

80 mg/4 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sahharoos, polüsorbaat 80, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, arginiinvesinikloriid ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

200 mg/10 ml

Üks 10 ml viaal

Neli 10 ml viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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**

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1825/003
EU/1/24/1825/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 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

200 mg/10 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
totsilizumab

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sahharoos, polüsorbaat 80, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, arginiinvesinikloriid ja süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

400 mg/20 ml

Üks 20 ml viaal

Neli 20 ml viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1825/005
EU/1/24/1825/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tofidence 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

400 mg/20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat totsilizumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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 ohutuskaart**, mis sisaldab tähtsat ohutuslast teavet, millest te peate olema teadlik enne ravi alustamist Tofidence 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraadiga.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tofidence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tofidence'i manustamist
3. Kuidas Tofidence'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tofidence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tofidence ja milleks seda kasutatakse

Tofidence 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. Tofidence aitab vähendada haigusnähtusid, nagu liigese valu ja turse, ning võib parandada ka igapäevase tegevuse sooritamist. On tõestatud, et Tofidence aeglustab liigesekõhre ja luuotste haigusest tingitud kahjustuse süvenemist ning parandab võimet sooritada igapäevaseid tegevusi.

- **Tofidence'i kasutatakse** mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA), mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad. Tofidence'i kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga. Kuid Tofidence'i võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on sobimatu.
- **Tofidence'i võib kasutada ka täiskasvanute raviks**, kes ei ole saanud eelnevalt ravi metotreksaadiga, kui neil esineb raske, aktiivne ja progresseeruv reumatoidartriit.
- **Tofidence'i kasutatakse sJIA-ga laste raviks.** Tofidence'i kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb **aktiivne süsteemne juveniilne idiopaatilise artriit (sJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset koos palaviku ja nahalööbega. Tofidence'i kasutatakse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.
- **Tofidence'i kasutatakse pJIA-ga laste raviks.** Tofidence'i kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb aktiivne **polüartikulaarne juveniilne idiopaatilise artriit (pJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset. Tofidence'i kasutatakse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi sümptomite leevendamiseks ja seda võib

kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **Tofidence'i kasutatakse** 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) **raviks täiskasvanutel**, kes **saavad** süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Tofidence'i manustamist

Tofidence'i ei tohi teile manustada

- kui olete tõsiselt allergiline või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on äge raske infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest infusiooni manustavale arstile või meditsiiniõele.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tofidence'i 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**. Tofidence'i toimet 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 ravi alustamist Tofidence'iga. 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 Tofidence'i 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 ravi alustamist Tofidence'iga peavad kõikidele patsientidele (eriti lastele) olema tehtud kõik vaktsinatsioonid, välja arvatud juhul, kui vajalik on kiire ravi alustamine. Ravi ajal Tofidence'iga ei tohi kasutada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tofidence'i manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja ravi ajal Tofidence'iga jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerutalitluse häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tofidence'i 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

Tofidence'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 2 eluaasta.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumist ja kontrollimatut vohamist), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tofidence'i manustada.

Tofidence sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E 433) 20 mg/ml tosilizumabis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Muud ravimid ja Tofidence

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. Tofidence 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 **kolesteroolisisalduse** 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 Tofidence'i kasutada koos reumatoidartriidi, süsteemse või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tofidence'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

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

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada Tofidence'i, ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tofidence 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, sõitke jalgrattaga ega töötage masinatega.

3. Kuidas Tofidence'i manustatakse

See ravim on piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim, mida kirjutab teile välja arst.

Tofidence'i manustab **teile arst või meditsiiniõde veeniinfusiooni teel**. Nad lahjendavad lahust, seavad üles infusioonisüsteemi ning jälgivad teid ravi ajal ja pärast ravi.

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Tofidence'i 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 Tofidence'i üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tofidence'i 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele manustatakse Tofidence'i üks kord iga 2 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tofidence'i 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.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastele manustatakse Tofidence'i üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

COVID-19 patsiendid

Tofidence'i tavaline annus on **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**. Vajalikuks võib osutada teise annuse manustamine.

Kui teile manustatakse Tofidence'i rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tofidence'i manustab arst või õde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arstiga.

Kui Tofidence annus ununeb manustamata

Kuna Tofidence'i manustab arst või õde, on ebatõenäoline, et annus jääb manustamata. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arsti või meditsiiniõega.

Kui Tofidence'i manustamine lõpetatakse

Te ei tohi Tofidence'i kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Tofidence põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed võivad esineda vähemalt kuni 3 kuud pärast Tofidence'i viimase annuse manustamist.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: pöörduge otsekohe arsti poole.

Neid esineb sageli: võivad ilmned rohkem 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

Kui teil tekib mõni loetletud nähtudest, teavitage sellest **kohe** oma arsti.

Tõsiste infektsioonide nähud

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid

Neid esineb harva: võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

- väsimus
- kõhuvalu
- ikterus ehk kollasus (naha või silmavalgete värvumine kollaseks)

Kui te märkate mõnda nimetatud nähtudest, teavitage sellest **niipea kui võimalik** oma arsti.

Väga sagedad kõrvaltoimed:

Võivad esineda rohkem kui 1-inimesel 10-st

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille tüüpilisteks sümptomiteks on köha, ninakinnisus, vesine nohu, kurguvalu ja peavalu
- kõrge vererasva (kolesterooli) tase

Sagedad kõrvaltoimed:

Võivad esineda 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 (neutropeenias, leukopeenia)
- kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- divertikuliit (palavik, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu)
- punetavad ja turses alad suus
- kõrge vererasvade (triglütseriidide) sisaldus
- maohaavand
- neerukivid
- kilpnäärme alatalitus

Harvad kõrvaltoimed:

Võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Stevensi-Johnsoni sündroom (nahalööve, millele võib järgneda raske villide teke ja naha irdumine)
- surmaga lõppevad allergilised reaktsioonid (anafülaksia [letaalse lõppega])
- maksapõletik (hepatiit), kollasus

Väga harvad kõrvaltoimed:

Võivad esineda 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Üldiselt olid süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased reumatoidartriidiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, kõhulahtisus, väiksem vere valgeliblede arv ja maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

Üldiselt olid polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased reumatoidartriidiga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, peavalu, iiveldus ja väiksem vere valgeliblede arv.

5. Kuidas Tofidence'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja viaalide sildil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Teave totsilizumabi säilitamis- ja kasutamisa kohta pärast selle lahjendamist ja kasutamiseks ettevalmistamist on esitatud lõigus „Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele“.

Hoida viaal(id) välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tofidence sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
 - Iga 4 ml viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
 - Iga 10 ml viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
 - Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
- Teised koostisosad on sahharoos (E473), polüsorbaat 80 (E433), histidiin, histidiinvesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid ja süstevesi.

Kuidas Tofidence välja näeb ja pakendi sisu

Tofidence on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on selge või opalestseeruv, värvitu või helekollane vedelik.

Tofidence on saadaval 4 ml, 10 ml ja 20 ml kontsentraati sisaldavas (I tüüpi klaasist) viaalis, millel on

butüülkummist punnkork. Pakendis on 1 või 4 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 359 249 176 81

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +35 227 772 038

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 228 884 152

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 848 04 64

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 78 79 37 53

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 356 27 78 15 79

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0)89 996 177 00

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 30 210 877 1500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 116 86 94

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 308 800 792

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 513 33 33

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 5715

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 (0)8 525 038 36

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 tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes. Lahjendada tohib ainult lahuseid, mis on selged kuni opalestseeruvad, värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi. Tofidence'i ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Reumatoidartriidi 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 Tofidence'i kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tofidence'i 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.

Kasutamine lastel

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 Tofidence'i kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tofidence'i 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.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 Tofidence'i kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tofidence'i 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.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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 Tofidence'i kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tofidence'i 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.

Tofidence on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.