

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

Tuyory 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 20 mg totsilizumabi* (*tocilizumabum*).

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

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

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

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 80 mg vial sisaldab 0,10 mmol (1,76 mg) naatriumi ja 2 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Üks 200 mg vial sisaldab 0,20 mmol (4,39 mg) naatriumi ja 5 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Üks 400 mg vial sisaldab 0,39 mmol (8,79 mg) naatriumi ja 10 mg (0,5 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mille pH on 6,2...6,8 ja osmolaalsus 160...220 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

Tuyory kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

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

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

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

2019. aasta koroonaviirushaigus (COVID-19)

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

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (*systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA*)

Tuyory on näidustatud aktiivse sJIA raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel. Tuyory't võib kasutada monoteraapiana (kui esineb MTXi talumatus või ravi MTXiga on sobimatu) või kombinatsioonis MTXiga.

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (*polyarticular juvenile idiopathic arthritis, pJIA*)

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

Tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome, CRS*)

Tuyory on näidustatud kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude põhjustatud raske või eluohtliku CRSi raviks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama RA, COVID-19, sJIA, pJIA või CRSi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Kõikidele Tuyory'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendikaart.

Annustamine

RA patsiendid

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

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

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

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4)

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

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

- Madal trombotsüütide arv

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

COVID-19 patsiendid

Soovitatav annus COVID-19 raviks on 8 mg kehakaalu kg kohta ühe 60-minutilise intravenoosse infusioonina patsientidele, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni, vt lõik 5.1. Kui pärast esimest annust kliinilised nähud või sümptomid halvenevad või ei parane, võib manustada ühe totalsilizumabi 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:

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

Tsütokiinide vabanemise sündroom (CRS) (täiskasvanud ja lapsed)

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

Kui pärast esimese annuse manustamist ei täheldata CRSi nähtude ja sümptomite kliinilist paranemist, võib manustada veel kuni kolm täiendavat totalsilizumabi annust. Järgmiste annuste vaheline intervall peab olema vähemalt 8 tundi. Annused, mis ületavad infusiooni kohta 800 mg, ei ole CRSiga patsientidele soovitatavad.

Raske või eluohtliku CRSiga patsientidel esinevad sageli tsütopeeniad või ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine kasvajalise põhihaiguse, varasema lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi või CRSi tõttu.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

sJIA patsiendid

Üle 2-aastastele 30 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele soovitav 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 igal manustamiskorral arvutada patsiendi kehakaalu alusel. Annuse muutus peab põhinema ainult patsiendi kehakaalu järjekindlal muutusel aja jooksul.

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

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

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Madal trombotsüütide arv

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

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata totsilizumabi annuse vähendamise mõju sJIA 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.

pJIA patsiendid

Üle 2-aastastele 30 kg ja rohkem kaaluvatele patsientidele soovitatakse annus on 8 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel ja alla 30 kg kaaluvatele patsientidele 10 mg/kg üks kord iga 4 nädala järel. 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. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

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

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Madal trombotsüütide arv

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

pJIA 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.

CRS

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

Manustamisviis

Pärast lahjendamist tuleb seda ravimpreparaati manustada veeniinfusiooni teel 1 tunni jooksul. Infusiooniga seotud reaktsiooni nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb infusiooni kiirust vähendada või infusioon lõpetada ning manustada kohe sobivaid ravimeid / toetavat ravi (vt lõik 4.4).

Peab rakendama ettevaatust, et vältida kokkupuudet DEHP-ga PVC infusioonikottidest. Võimalike riskide vähendamiseks kasutada eelistatavalt DEHP-vaba PVC, polüpropüleenist (PP) või polüetüleenist (PE) infusioonikotte.

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

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

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

sJIA, pJIA ja CRSiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

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

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

RA, pJIA ja sJIA patsiendid

Infektsioonid

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

Patsientidel, kes saavad bioloogilist ravi, on tähtis tõsise infektsiooni õigeaegne avastamine, sest ägeda faasi reaktsiooni pärssimisega seoses võivad väheneda ägeda infektsiooni nähud ja sümptomid. Totalsilizumabi toimet C-reaktiivsele valgule (CRV), neutrofiilidele ja infektsiooninähtudele tuleb arvesse võtta siis, kui hinnatakse võimaliku infektsiooni esinemist. Patsiente (kaasa arvatud väiksemaid sJIA või pJIAGA lapsi, kes ei pruugi osata nii hästi oma sümptomeid kirjeldada) ning sJIA

ja pJIA patsientide vanemaid/hooldajaid tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust arstiga, kui tekivad infektsioonile viitavad sümptomid, et tagada nende kiire hindamine ja sobiv ravi.

Tuberkuloos (TB)

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb RA, pJIA ja sJIA patsientidele enne totsilizumabiga ravi alustamist teha latentse TB sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele tuleb enne 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 selle ravimpreparaadi kasutamise ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kurtumus/kaalulangus, subfebriilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

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

Divertikuliidi komplikatsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totsilizumabi 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 tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni koheseks raviks peavad käepärast olema sobivad ravimid. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkus- / tõsise infusiooniga seotud reaktsiooni ilmnemisel tuleb totsilizumabi manustamine kohe katkestada ja lõpetada ravi jäädavalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

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

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud 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 ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

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

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 totalsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALAT või ASAT aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, mida kinnitab korduv määramine, tuleb ravi katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

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

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

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

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

Lipiidi väärtused

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

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

Neuroloogilised häired

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

Pahaloomulised kasvaja

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

Vaktsinatsioonid

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

Kardiovaskulaarne risk

RA patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil tuleb osana tavaravist ohjata ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

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

COVID-19 patsiendid

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

Infektsioonid

Seda ravimpreparaati ei tohi manustada COVID-19 patsientidele, kellel esineb samaaegselt mõni muu raske aktiivne infektsioon. Tervishoiutöötajad peavad olema ettevaatlikud kaaludes totsilizumabi 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. Totsilizumabi manustamise otsuse tegemisel tuleb kaaluda COVID-19 ravist saadavat potentsiaalset kasu ja totsilizumabi akuutse raviga seotud võimalikke riske. Totsilizumabi ei ole soovitatav manustada COVID-19 patsientidele, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus suurenenud üle $10 \times \text{ULN}$. COVID-19 patsientidel tuleb ALAT või ASAT aktiivsust jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

Lapsed

sJIA patsiendid

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

Naatrium

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega sisaldab valmis infusioonilahus 230,6 mg naatriumi maksimaalses annuses 800 mg, mis on võrdne 11,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada piiratud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 2 mg polüsorbaat 80 ühes 80 mg viaalis, 5 mg polüsorbaat 80 ühes 200 mg viaalis ja 10 mg polüsorbaat 80 ühes 400 mg viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Arvesse tuleb võtta patsientide teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

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

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsivad tsütokiinid, näiteks IL-6, mis stimuleerivad kroonilist põletikku. Seega võib tugevatoimelise 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 toimel normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RA 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 äräjätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, fenütoin, tsüklosporiin või bensodiazepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabiga ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

RA, sJIA, pJIA ja CRS

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit, peavalu, hüpertensioon ja ALAT aktiivsuse suurenemine.

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

COVID-19

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

Kõrvaltoimete tabelloetelu

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

RA patsiendid

Tabel 1. Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mis ilmsid RA patsientidel, kes said totalsilizumabi monoterapiiana või kombinatsioonis MTXi või teiste HMRidega topeltipimeda kontrolliga perioodi või turuletulekujärgse kasutamise jooksul

MedDRA SOC	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu herpes simplex, herpes zoster	Divertikuliit		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenia, hüpo-fibrinogeneemia			
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriin-süsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper-kolesteroleemia *		Hüpertriglütserideemia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		

MedDRA SOC	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa-kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa-puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid			
Uuringud		Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

* Sisaldab väärtuste tõusu, mida on täheldatud osana rutiinsest laboratoorsest kontrollist (vt teksti 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 totalsilzumabiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.

COVID-19 patsiendid

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

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

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

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

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

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

sJIA või pJIA patsiendid

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

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

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

RA patsiendid

Infektsioonid

6-kuulistes kontrolliga uuringutes oli kõikide infektsioonide esinemissagedus, mida kirjeldati 8 mg/kg totalsilizumabi 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 totalsilizumabi kasutamisel 108 juhtu 100 ravimiga kokkupuute patsiendiaasta kohta.

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

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli tõsiste infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsisteks infektsioonideks (millest mõned lõppesid surmaga) olid aktiivne tuberkuloos, mis võib esineda intra- või ekstrapulmonaalse vormina, invasiivsed kopsuinfektsioonid, sh kandidiaas, aspergilloos,

koktsidoidmükoos ja *pneumocystis jirovecii* kopsupõletik, tselluliit, *herpes zoster*, gastroenteriit, divertikuliit, sepsis ja bakteriaalne artriit. Kirjeldatud on oportunistlike infektsioonide juhtusid.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Seedetrakti perforatsioon

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrolliga uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9% patsientidest totalsiluzumabi 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 totalsiluzumabi kasutamisega ja vajasis ravi katkestamist, kirjeldati kokku 56 patsiendil 4009-st (1,4%), kes said ravi totalsiluzumabiga kontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on kirjeldatud surmava anafülaktilise reaktsiooni esinemist ravi ajal totalsiluzumabiga (vt lõik 4.4).

Neutrofiilid

6-kuulistes kontrolliga uuringutes tekkis neutrofiilide arvu langus alla $1 \times 10^9/l$ 3,4% patsientidest, kes said totalsiluzumabi 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 totalsiluzumabi 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 totalsiluzumabiga 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-kuulistest kontrolliga uuringutes täheldati ALAT/ASAT aktiivsuse mööduvat suurenemist $> 3 \times \text{ULN}$ 2,1% totsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9% MTXi, 6,5% 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi ja 1,5% platseebot pluss HMRi saanud patsientidest.

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

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

Lipiidiiväärtused

6-kuulistest 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 totsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2$ mmol/l, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1$ mmol/l. Lipiidiiväärtuste suurenemine allus ravile lipiidide sisaldust langetavate ravimitega.

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

COVID-19 patsiendid

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.

Uuringueelselt süsteemseid kortikosteroidide 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).

Lapsed

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus pJIA patsientidel

Intravenoosse totsilizumabi ohutusprofiili pJIA korral on uuritud 188 patsiendil vanuses 2...17 aastat. Ravi kogukestus oli 184,4 patsiendiaastat. pJIA patsientidel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelis 3. pJIA patsientidel täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt sarnased RA ja sJIA

patsientidel täheldatuga. Võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kirjeldati pJIA patsientidel sagedamini nasofarüingiiti, peavalu, iiveldust ja neutrofiilide arvu langust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem pJIA patsientidel kui täiskasvanud RA patsientidel.

Infektsioonid

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

pJIA 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 RA ja sJIA 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 vähenemine 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 vähenemine $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, millega ei kaasnenud veritsusi.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Lipiidi väärtused

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus sJIA patsientidel

Intravenoosse totsilizumabi ohutusprofiili sJIA 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 platseebolt totsilizumabile ülemineku ajal raviti patsiente avatud jätkufaasis.

Üldiselt olid sJIA patsientidel täheldatud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimetele. sJIA patsientidel täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelis 3. Võrreldes täiskasvanud RA patsientidega, kirjeldati sJIA patsientidel sagedamini nasofarüingiiti, neutrofiilide arvu langust, maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõusu ja kõhulahtisust. Kolesteroolisisalduse tõusu esines harvem sJIA patsientidel kui täiskasvanud RA patsientidel.

Infektsioonid

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

12-nädalases kontrolliga faasis oli intravenosse totalsilizumabi rühmas tõsiste infektsioonide esinemissagedus 11,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Ühe aasta möödudes avatud jätkufaasis püsis tõsiste infektsioonide üldine esinemissagedus stabiilsena – 11,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsised infektsioonid olid sarnased RA 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 uuringuravi 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, liigesevalu ja peavalu. Urtikaaria loeti tõsiseks kõrvaltoimeks.

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

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Avatud jätkufaasis tekkis ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times ULN$ vastavalt 12%-l ja 4%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas.

Immunoglobuliin G

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

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus 12-nädalases kontrolliga faasis (uuring WA18221) tõsis 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.

CRS patsiendid

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

Immunogeensus

Ravi ajal totsilizumabiga võivad tekkida totsilizumabi vastased antikehad. Täheldada võib korrelatsiooni antikehade tekke ning kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 hulгимüeloomiga patsiendile manustati ühekordse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tuyory on biosarnane 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 vereloome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvajate) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

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

Tervetel isikutel, kellele manustati totsilizumabi annustes 2...28 mg/kg, oli neutrofiilide absoluutarvu langus suurim 3...5 päeva pärast manustamist. Seejärel taastus neutrofiilide algtaase annusest sõltuval viisil. RA patsientidel ilmses 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 piiridesse.

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

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

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi plus HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi plus 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 plus HMRi kui 4 mg/kg totsilizumabi plus HMRi puhul (p < 0,0001).

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

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

ACR - ACR (American College of Rheumatology) kriteeriumid

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo

HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

- ** - p < 0,01, TCZ vs. PBO + MTX/HMR
 *** - p < 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX/HMR

Väljendunud kliiniline ravivastus

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

Radioloogiline ravivastus

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

Uuringu II avatud jätku-uuringus oli totsilizumabi ja MTXiga ravitud patsientidel struktuuraalse 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 MTXi (p < 0,0001) võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot pluss MTXi.

Tabel 5. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

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

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - totsilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

* - p ≤ 0,0001, TCZ vs. PBO + MTX

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

Pärast üheaastast ravi totsilizumabi ja MTXiga ei esinenud 85% patsientidest (n = 348) struktuuraalse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss MTXi saanud patsientidel (n = 290) (p ≤ 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

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

Hemoglobiinisaldus

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

Totsilizumab versus adalimumab monoterapiiana

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpea-uuring, osales 326 RA patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi

jätkamise oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi veeniinfusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot nahaaluse süstena iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi nahaaluse süstena (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebot veeniinfusioonina iga 4 nädala järel. Totsilizumabi puhul täheldati statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet adalimumabiga võrreldes haiguse aktiivsuse ohjamisel ravi algusest kuni 24. nädalani esmase tulemusnäitaja (DAS28 muutus) ja kõikide teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 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
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimete 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. Üheteistkümmel (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 MTXiga mitteravitud, varajases staadiumis RA

2-aastases uuringus VII (WA19926), kus kavandatud esmane analüüs leidis aset 52. nädalal, hinnati 1162 varem MTXi mittesaanud, keskmise raskusega kuni raske, aktiivse varajases staadiumis RAga (haiguse keskmine kestus ≤ 6 kuud) täiskasvanud patsienti. Ligikaudu 20% patsientidest olid saanud eelnevat ravi HMRidega, kuid mitte MTXiga. Selles uuringus hinnati iga 4 nädala järel intravenoosselt manustatud 4 või 8 mg/kg totsilizumabi/ MTXi kombinatsioonravi, intravenoosselt manustatud

8 mg/kg totsilizumabi monoterapia ja MTXi monoterapia efektiivsust haigusnähtude ja sümptomite ning liigesekahjustuse progresseerumise kiiruse vähendamisel 104 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli 24. nädalal DAS28 remissiooni (DAS28 < 2,6) saavutanud patsientide protsent. Esmase tulemusnäitaja saavutas märkimisväärselt suurem protsent patsiente 8 mg/kg totsilizumabi + MTXi ja totsilizumabi monoterapia rühmades võrreldes ainult MTXiga. Totsilizumabi 8 mg/kg + MTXi rühmas saavutati ka statistiliselt olulised tulemused põhiliste teiseste tulemusnäitajate osas. Kõikide teiseste tulemusnäitajate (sh radioloogiliste tulemusnäitajate) osas täheldati totsilizumabi 8 mg/kg monoterapia rühmas arvuliselt suuremat ravivastuse määra võrreldes ainult MTXiga. Selles uuringus analüüsiti ettemääratud uurivate 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 (WAI9926) efektiivsuse tulemused varem MTXi mittesaanud, varajases staadiumis RAg 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 teiseseid tulemusnäitajad					
DAS 28 remissioon					
nädal 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
nädal 24	ACR 20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR 50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR 70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
nädal 52	ACR 20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR 50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR 70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes)					
nädal 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radioloogilised tulemusnäitajad (keskmine muutus ravieelsega võrreldes)					
nädal 52	mTSS	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)

	TCZ 8 mg/kg + MTX	TCZ 8 mg/kg + platseebo	TCZ 4 mg/kg + MTX	Platseebo + MTX
	n = 290	n = 292	n = 288	n = 287
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

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

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

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

‡ 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) koostöörühmi uuring COVID-19 diagnoosiga hospitaliseeritud täiskasvanutel

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

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

Uuringu alguses ei saanud 0,2% ($n = 9$) patsientidest lisahapnikku, 45% patsientidest vajasis väikese pealevooluga hapnikku, 41% mitteinvasiivset ventilatsiooni või suure pealevooluga hapnikku ja 14% invasiivset mehaanilist ventilatsiooni; 82% puhul teatati süsteemsete kortikosteroidide saamisest (määratleti kui patsiente, kes alustasid ravi süsteemsete kortikosteroididega kas enne randomiseerimist või selle ajal). Kõige sagedasemad kaasuvad haigused olid suhkurtõbi (28,4%), südamehaigus (22,6%) ja krooniline kopsuhaigus (23,3%).

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

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

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

sJIAga lapsed

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust aktiivse sJIA ravis hinnati 12-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrolliga, 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 (MAS) ravis ei ole uuritud.

Patsiendid (MTXiga ravitud või mitte) randomiseeriti (totsilizumab : platseebo = 2 : 1) ühte kahest ravirühmast. 75 patsienti said totsilizumabi infusioone iga kahe nädala järel annuses 8 mg/kg kehakaalu \geq 30 kg või 12 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul ning 37 patsienti määrati saama platseebo infusioone iga kahe nädala järel. Patsientidel, kes saavutasid JIA ACR 70 ravivastuse, oli lubatud kortikosteroidi annuse 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 ACR 30 ravivastuse) vähemalt 30% paranemine ja puudus palavik (eelneva 7 päeva jooksul ei olnud kehatemperatuuri näit olnud \geq 37,5 °C). Selle tulemusnäitaja saavutas kaheksakümmend viis protsenti (64/75) totsilizumabiga ravitud patsientidest ja 24,3% (9/37) platseebot saanud patsientidest. Need protsendid erinesid väga olulisel määral (p<0,0001).

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

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

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

¹p<0,0001, totsilizumab vs. platseebo

Süsteemsed toimed

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

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

Kortikosteroidi annuse järk-järguline vähendamine

Kortikosteroidi annuse vähendamine oli lubatud JIA ACR 70 ravivastuse saavutanud patsientidel. Kortikosteroidi annuse vähendamine vähemalt 20% võrra osutus võimalikuks seitsmeteistkümmel (24%) totsilizumabiga ravitud patsiendil ja ühel (3%) platseebot saanud patsiendil ning sellele ei järgnenud JIA ACR 30 halvenemist või süsteemsete sümptomite teket kuni 12. nädalani (p = 0,028).

Kortikosteroidide annuse vähendamine jätkus, 44. nädalal oli suukaudsete kortikosteroidide kasutamise lõpetanud 44 patsienti, säilitades samal ajal JIA ACR ravivastused.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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

pJIAGA lapsed

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust hinnati kolmeosalises uuringus WA19977, kaasa arvatud avatud jätku-uuringus aktiivse pJIAGA lastel. Esimene osa oli 16-nädalane aktiivse totalsilizumabiga ravi sissejuhatav periood ($n = 188$), millele järgnes teine osa ehk 24-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebo-kontrolliga periood ($n = 163$) ning millele omakorda järgnes kolmas osa ehk 64-nädalane avatud periood. Esimeses osas said sobivad patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg totalsilizumabi annuses 8 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (4 annust). Patsiendid kehakaaluga < 30 kg randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama totalsilizumabi annuses 8 mg/kg või 10 mg/kg intravenoosselt iga 4 nädala järel (4 annust).

Patsiendid, kes lõpetasid uuringu esimese osa ja saavutasid 16. nädalaks uuringu algusega võrreldes vähemalt JIA ACR 30 ravivastuse, olid sobilikud alustama uuringu pimendatud perioodi (teine osa). Teises osas randomiseeriti patsiendid vahekorras 1 : 1 saama totalsilizumabi (sama annust nagu esimeses osas) või platseebot ning patsiendid stratifitseeriti samaaegse MTXi või kortikosteroidide kasutamise järgi. Iga patsient jätkas uuringu teist osa kuni 40. nädalani või kuni täitis JIA ACR 30 haiguse ägenemise kriteeriumid (võrreldes 16. nädalaga) ja oli sobilik saama ravi totalsilizumabiga (esimese osaga samas annuses).

Kliiniline ravivastus

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines 40. nädalal JIA ACR 30 ägenemine võrreldes 16. nädalaga. Haiguse ägenemine tekkis neljakümne kaheksal patsiendil (48,1%; 39/81) platseebot saanud patsientidest võrreldes 25,6%-ga (21/82) totalsilizumabiga 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 totalsilizumabiga ravile) või kes katkestasid uuringu osalemise. JIA ACR ravivastuste täiendav analüüs, mis hindas 40. nädalal täheldatud andmeid ägenemistest hoolimata, näitas, et 40. nädalaks oli JIA ACR 30 või kõrgema astme ravivastuse saavutanud 95,1% pidevat totalsilizumabiga ravi saanud patsientidest.

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

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

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

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

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

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

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

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

TCZ = totalsilizumab

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

CRS

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

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama totalsilizumabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude põhjustatud tsütokiini vabanemise sündroomi ravis.

COVID-19

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

RA patsiendid

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

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine \pm SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h \cdot μ g/ml, minimaalne kontsentratsioon (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ g/ml. Akumulatsiooni suhe oli AUC ja C_{\max} puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. C_{\min} puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul toimuval mittelineaarsel kliirensil. Püsiseisund saavutati C_{\max} puhul pärast esimest manustamist ning AUC ja C_{\min} puhul vastavalt 8 ja 20 nädala pärast. Totsilizumabi AUC, C_{\min} ja C_{\max} suurenesid kehakaalu suurenemisel. Kehakaalu ≥ 100 kg puhul olid totsilizumabi prognoositud keskmised (\pm SD) püsiseisundi AUC, C_{\min} ja C_{\max} väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ μ g \cdot 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 \times μ g/ml, kontsentratsioon 28. päeval ($C_{28, \text{päev}}$) = $0,934$ (1,93) μ g/ml ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{\max}) = 154 (34,9) μ g/ml. Pärast totsilizumabi kahe 8 mg/kg annuse manustamist 8-tunnise vahega olid $AUC_{0...28}$, $C_{28, \text{päev}}$ ja C_{\max} väärtused (prognoositud keskmine \pm SD) vastavalt $42\,240$ (11 520) h \times μ g/ml, $8,94$ (8,5) μ g/ml ja 296 (64,7) μ g/ml.

Jaotumine

RA patsientidel oli tsentraalne jaotusruumala 3,72 l ja perifeerne jaotusruumala 3,35 l, mille tulemusena oli püsiseisundi 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 totsilizumabi eliminatsioon vereringest kahefaasiline (lineaarne kliirens ja kontsentratsioonist sõltuv mittelineaarne kliirens). RA 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 totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

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

COVID-19 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 proportsionaalselt suurenemist. C_{max} suurenes proportsionaalselt annusega. Püsiseisundis olid AUC ja C_{min} väärtused 3,2 ja 30 korda suuremad 8 mg/kg kui 4 mg/kg annuse puhul.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ei ole uuritud neerukahjustuse mõju totalsilizumabi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilisesse analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (kreatiniini kliirens Cockcrofti-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 RA ja COVID-19 patsientidel ei ilmnenud 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 totalsilizumabi lineaarsele kliirensile.

sJIA patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika määramiseks kasutati andmebaasi populatsioonifarmakokineetilist analüüsi. Andmebaas hõlmas 140 sJIA patsienti, kes said raviks 8 mg/kg intravenooselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenooselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga < 30 kg), 162 mg subkutaanselt kord nädalas (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 162 mg subkutaanselt iga 10 päeva või 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg).

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

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	8 mg/kg iga 2 nädala järel patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg	12 mg/kg iga 2 nädala järel patsientidel kehakaaluga alla 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	256 \pm 60,8	274 \pm 63,8
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	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_{trough}	3,20	3,41
Akumulatsiooni $C_{keskmine}$ või AUC_{τ}^*	2,01	1,95

* τ = 2 nädalat intravenoossete raviskeemide puhul

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

sJIA 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.

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

pJIA patsiendid

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

Tabel 12. Prognoositud keskmised ± SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast intravenooset manustamist pJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	8 mg/kg iga 4 nädala järel patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg	10 mg/kg iga 4 nädala järel patsientidel kehakaaluga alla 30 kg
C _{max} (µg/ml)	183 ± 42,3	168 ± 24,8
C _{trough} (µg/ml)	6,55 ± 7,93	1,47 ± 2,44
C _{keskmine} (µg/ml)	42,2 ± 13,4	31,6 ± 7,84
Akumulatsiooni C _{max}	1,04	1,01
Akumulatsiooni C _{trough}	2,22	1,43
Akumulatsiooni C _{keskmine} või AUC _τ *	1,16	1,05

*τ = 4 nädalat intravenoosete raviskeemide puhul

Pärast intravenooset 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.

pJIA patsientidel on totalsilizumabi 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 seismist 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 totalsilizumabiga 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 totalsilizumabiga 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 ($> 100 \times$ inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/ööpäevas suure annuse rühmas täheldati platseebo ja teiste väiksema annuse rühmadega võrreldes abortide ja embrüo/loote suremuse vähest suurenemist. Kuigi IL-6 ei tundu olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost totsilizumabiga.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

24 kuud: 80 mg/4 ml
30 kuud: 200 mg/10 ml
30 kuud: 400 mg/20 ml

Lahjendatud preparaat

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on valmis infusioonilahus keemilis-füüsikaliselt stabiilne. Ravimit võib säilitada kuni 50 tundi temperatuuril 30 °C ja kuni 4 nädalat külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida viaal(id) välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tuyory 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. Preparaadi ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Infusiooniks tohib kasutada ainult polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP) või polüetüleenist (PE) infusioonikotte.

Täiskasvanud RA, CRS (≥ 30 kg) ja COVID-19 patsiendid

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

Lapsed

sJIA, pJIA ja CRS 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 kontsentrati kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus 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.

sJIA ja CRS 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 kontsentrati kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentrati (**0,6 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

pJIA 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 kontsentrati kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus kontsentrati (**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.

Tuyory on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

▼ 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

Tuyory 162 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Taedaolevat toimet omav abiaine

Üks 162 mg/0,9 ml süstel sisaldab 0,27 mg (0,3 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik) süstlis.

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,8...6,2 ja osmolaalsus 240...360 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

Tuyory kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud

- raske, aktiivse ja progresseeruva RA raviks täiskasvanutele, keda ei ole varem MTXiga ravitud.
- mõõduka kuni raske aktiivse RA raviks täiskasvanud patsientidele, 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 Tuyory't kasutada monoteerapiana MTXi talumatuse puhul või kui MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

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

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (*systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA*)

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

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (*polyarticular juvenile idiopathic arthritis, pJIA*)

Tuyory kombinatsioonis MTXiga on näidustatud pJIA (reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat

ravivastust MTXi eelneval kasutamisel. Tuyorý't võib manustada monoterapiiana, kui esineb MTXi talumatus või MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

Hiidrakuline arteriit (*Giant Cell Arteritis, GCA*)

Tuyorý on näidustatud GCA raviks täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Totsilizumabi subkutaanset ravimvormi manustatakse ühekordselt kasutatava nõelakaitsega varustatud süstliga. Ravi peab alustama RA, sJIA, pJIA ja/või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Esimene süst tuleb teha vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsient või lapsevanem/eestkostja tohib seda ravimpreparaati süstida ainult juhul, kui arst selle sobivaks hindab ja patsient või lapsevanem/eestkostja nõustub vajaduse korral tehtava meditsiinilise jälgimisega ning on omandanud õige süstimistehnika.

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

Kõigile Tuyorý'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendikaart.

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

Annustamine

RA patsiendid

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas.

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

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

GCA patsiendid

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

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

RA ja GCA patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
-----------------------------	----------------

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

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

- Madal trombotsüütide arv

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

RAga ja GCAga patsiendid

Unustatud annus

Kui patsient unustab teha totsilizumabi igapäevase nahaaluse süsti 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta unustatud annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsient unustab teha totsilizumabi üle nädala manustatava nahaaluse süsti 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta unustatud annuse manustama kohe ja järgmise annuse selle manustamiseks ettenähtud päeval.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole totsilizumabi kasutamist uuritud (vt lõik 5.2). Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

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

sJIA patsiendid

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

Totsilizumabi subkutaanseks manustamiseks peab patsiendi kehakaal olema vähemalt 10 kg.

pJIA patsiendid

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

sJIA ja pJIA patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu

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

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 × ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires katkestada totsilizumabi kasutamine kuni ALAT/ASAT väärtuste normaliseerumiseni.
> 3...5 × ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Katkestada totsilizumabi manustamine kuni väärtused on < 3 × ULN ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 × ULN puhul.
> 5 × ULN	Lõpetada totsilizumabi kasutamine.

	sJIA või pJIA korral peab ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.
--	---

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Madal trombotsüütide arv

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

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

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

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

Vahelejäänud annus

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

Kui pJIA patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne süst tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas vähem kui 7 päeva, tuleb annus manustada niipea kui meelde tuleb ning järgmine annus manustada tavalisel ettenähtud ajal. Kui patsiendil jääb totsilizumabi subkutaanne süst tegemata

ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas rohkem kui 7 päeva või ta ei ole kindel, millal ravimit süstida, tuleb helistada arstile või apteekrile.

Manustamisviis

See ravimpreparaat on subkutaanseks manustamiseks.

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

Süstlit ei tohi loksutada.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ägedad raskelt kulgevad infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tuyory subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

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

Jälgitavus

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

Kõik näidustused

Infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

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

Viiruste reaktiveerumine

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

Divertikuliidi komplikatsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totalsilizumabiga seoses on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone, kaasa arvatud anafülaksiat (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt lõppeda surmaga patsientidel, kellel on eelneva ravi ajal totalsilizumabiga esinenud ülitundlikkusreaktsioone hoolimata premedikatsiooniks manustatud steroididest ja antihistamiinikumidest. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb totalsilizumabi manustamine kohe katkestada, alustada sobivat ravi ja lõpetada ravi püsivalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

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 ravimpreparaatidega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt MTX). 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 ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

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

RA, GCA, 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 totalsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALAT või ASAT aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

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

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

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

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

Lipiidiiväärtused

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

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

Neuroloogilised häired

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

Pahaloomulised kasvaja

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

Vaktsinatsioonid

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

Kardiovaskulaarne risk

RA patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil tuleb osana tavaravist ohjata ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

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

GCAGA patsiendid

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

sJIAga patsiendid

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

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 0,27 mg polüsorbaat 80 ühes 162 mg/0,9 ml süstlis, mis vastab 0,3 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Arvesse tuleb võtta patsientide teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud MTXi, MSPVAde või kortikosteroidide toimet totsilizumabi kliirensile RA patsientidel. GCA patsientidel ei täheldatud kortikosteroidide kumulatiivse annuse mõju totsilizumabi ekspositsioonile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsivad 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 toimel normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RA 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, fenütoiin, tsüklosporiin või bensodiasepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabiga ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 1. Totsilizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kateegooria koos eelisterminiga				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>	Divertikuliit		
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenia, hüpo-fibrinogeneemia			

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria koos eelisterminiga				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Immuun- süsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriin- süsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper- kolesteroleemia *		Hüper- triglütseridee- mia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa- kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa- puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi- Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neeru- kivitõbi		
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus- reaktsioonid			
Uuringud		Maksa amino- transferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

* Sisaldab väärtuste tõusu, mida on täheldatud osana rutiinselt 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 tötisilzumabiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (subkutaanne manustamine)

RA patsiendid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Lipiidi väärtused

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

sJIA patsiendid

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

Lipiidiiväärtused

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

pJIA patsiendid

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

Lipiidiiväärtused

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

GCA patsiendid

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Lipiiväärtused

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (intravenoosne manustamine)

RA patsiendid

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

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

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

Infektsioonid

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

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Seedetrakti perforatsioon

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistest kontrolliga uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-l patsientidest totalsilizumabi 8 mg/kg pluss HMR-ravi rühmas ja 5,1%-l 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 uuringuravi 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 kontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totalsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud surmaga lõppenud anafülaksiat ravi ajal intravenoosse totalsilizumabiga (vt lõik 4.4).

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

6-kuulistest kontrolliga uuringutes tekkis trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu l$ 1,7%-l patsientidest, keda raviti totalsilizumabiga annuses 8 mg/kg pluss HMRidega, ning < 1%-l patsientidest, kes said platseebot pluss HMR. 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 $> 3 \times \text{ULN}$ 2,1%-l totalsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9%-l MTXi, 6,5%-l 8 mg/kg totalsilizumabi pluss HMRe ja 1,5%-l platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide (nt MTX) lisamine totalsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist $> 5 \times \text{ULN}$ täheldati 0,7%-l totalsilizumabi monoterapiat ja 1,4%-l 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 $> 1...2 \times \text{ULN}$ ja 0,4%-l patsientidest $> 2 \times \text{ULN}$.

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

Lipiidi väärtused

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%-l 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. Lipiidiväärtuste suurenemine allus ravile lipiidide sisaldust langetavate ravimitega.

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Immunogeensus

Ravi ajal totalsilizumabiga võivad tekkida totalsilizumabi vastased antikehad. Täheldada võib korrelatsiooni antikehade tekke ning kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

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 hulгимüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tuyory on biosarnane 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 mL-6R). Totsilizumab inhibeerib sIL-6R ja mL-6R poolt vahendatud signaale. IL-6 on pleiotroopne proinflammatoorne tsütokiin, mida toodavad mitmesugust tüüpi rakud, sh T- ja B-rakud, monotsüüdid ja fibroblastid. IL-6 osaleb erinevates füsioloogilistes protsessides, nagu T-rakkude aktivatsioon, immunoglobuliini sekretsiooni indutseerimine, akuutse faasi valgusünteesi indutseerimine maksas ja vereloome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvajate) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

Totsilizumabi RA kliinilistes uuringutes on täheldatud CRV, erütrotsüütide settimise (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. Ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiresse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul.

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

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

Subkutaanne manustamine

RA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

DMARD = haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

TCZ = totsilizumab

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

a = protokollijärgne populatsioon

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

Radioloogiline ravivastus

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

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

Uuringus SC-II täheldati 24. nädalal ACR 20 ravivastust 60,9%-l, ACR 50 ravivastust 39,8%-l ja ACR 70 ravivastust 19,7%-l patsientidest, kellele manustati totsilizumabi subkutaanselt üle nädala; platseebo kasutamisel saavutas ACR 20, ACR 50 ja ACR 70 ravivastuse vastavalt 31,5%, 12,3% ja

5,0% patsientidest. Subkutaanse ravi rühmas oli keskmine ravieelne DAS28 väärtus 6,7 ja platseeborühmas 6,6. 24. nädalal täheldati subkutaanse ravi rühmas DAS28 olulist langust 3,1 võrra ravieelsest; platseeborühmas oli vastav väärtus 1,7. DAS28 < 2,6 saavutas 32,0% subkutaanse ravi rühma ja 4,0% platseeborühma patsientidest.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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

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

Subkutaanne manustamine

sJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

Subkutaanne manustamine

pJIAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

Subkutaanne manustamine

GCAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

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

Tabel 3. Kortikosteroidravi kestus skriiningu ajal uuringus WA28119

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

s.c. = subkutaanne

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

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

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

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

Teisesed tulemusnäitajad

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

Glükokortikoidi kumulatiivne annus

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

Tabel 4. Uuringu WA28119 efektiivsuse tulemused

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

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo +26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Glükokortikoidi kumulatiivne annus (mg)</i>				
<i>mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo +26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo +52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal§				
Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

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

***Kirjeldav p-väärtus < 0,005

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

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

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

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

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

§ statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitiheduste suhe

CI = usaldusvahemik

s.c. = subkutaanne

Elukvaliteedi tulemused

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

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

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

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

Intravenoosne manustamine

RAga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

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

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

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

nädal	Uuring I AMBITION		Uuring II LITHE		Uuring III OPTION		Uuring IV TOWARD		Uuring V RADIATE	
	TCZ 8 mg/k g	MT X	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g	PBO + MT X	TCZ 8 mg/k g + HMR	PBO + HMR	TCZ 8 mg/k g	PBO + MTX

					+ MT X				+ MT X	
	n = 286	n = 284	n = 398	n = 393	n = 205	n = 204	n = 803	n = 413	n = 170	n = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%** *	27%	59%** *	26%	61%** *	24%	50%** *	10%
52			56%** *	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%** *	10%	44%** *	11%	38%** *	9%	29%** *	4%
52			36%** *	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%** *	2%	22%** *	2%	21%** *	3%	12%**	1%
52			20%** *	4%						

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo

HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

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

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

Väljendunud kliiniline ravivastus

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

Radioloogiline ravivastus

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

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

Tabel 6. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

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

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - totsilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

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

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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

Hemoglobiinisaldus

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

Totsilizumab versus adalimumab monoteeraapiana

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoteeraapiat adalimumabi monoteeraapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 RA patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi veeniinfusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot nahaaluse 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.

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

Tabel 7. Uuringu VI (WA19924) efektiivsustulemused

	ADA + platseebo (i.v.) n = 162	TCZ + platseebo (s.c.) n = 163	p-väärtus^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Teised tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

ADA = adalimumab

TCZ = totsilizumab

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimete 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 ettenägematu kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Intravenoosne manustamine

RAga patsiendid

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

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine \pm SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h \times $\mu\text{g/ml}$, minimaalne kontsentratsioon (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$. 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) püsiseisundi AUC, C_{\min} ja C_{\max} väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ ja $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$, 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 kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid annuseid infusiooni kohta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus

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

Subkutaanne manustamine *RAga patsiendid*

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

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

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

Imendumine

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

Eritumine

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

Subkutaanne manustamine

sJIAga patsiendid

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

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

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

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

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

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

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

Subkutaanne manustamine

pJIAga patsiendid

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

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

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg iga 2 nädala järel ≥ 30 kg	162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{keskm} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8

Akumulatsioon C _{max}	1,72	1,32
Akumulatsioon C _{min}	3,58	2,08
Akumulatsioon C _{keskm} või AUC _τ *	2,04	1,46

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

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Subkutaanne manustamine

GCAga patsiendid

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

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

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	Subkutaanne manustamine	
	162 mg igal teisel nädalal	162 mg üks kord nädalas
C _{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C _{trough} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C _{keskm} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Akumulatsioon C _{max}	2,18	8,88

Akumulatsiooni C_{trough}	5,61	9,59
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	2,81	10,91

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

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

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

GCA patsientide seas täheldati suuremaid ekspositsiooni väärtusi madalama kehakaaluga patsientidel. 162 mg üks kord nädalas annustamiskeemi puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 51% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. 162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 129% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. Üle 100 kg kaaluvate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ($n = 7$).

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Ei ole uuritud neerukahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale. RA ja GCA populatsiooni farmakokineetilisse analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (Cockcrofti-Gaulti valemi põhjal hinnatud kreatiniini kliirens < 80 ml/min ja ≥ 50 ml/min) ei mõjutanud totsilizumabi farmakokineetikat.

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

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilistes analüüsidest RA ja GCA patsientidel ei ilmnenud vanuse, soo ega etnilise päritolu mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Olemasolevad mittekliinilised andmed näitasid IL-6 toimet pahaloomuliste kasvujate 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 ($> 100 \times$ inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/päevas suure annuse rühmas täheldati platseebo ja teiste väiksema annuse rühmadega võrreldes abortide ja embrüo/loote suremuse vähest suurenemist. Kuigi IL-6 ei tundu olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost totsilizumabiga.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin

Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat

Valiin

Metioniin

Polüsorbaat 80 (E433)

Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

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

Hoida süstlit välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

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

Süstlis sisalduva Tuyory manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

▼ 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

Tuyory 162 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks 162 mg/0,9 ml pen-süstel sisaldab 0,27 mg (0,3 mg/ml) polüsorbaat 80.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis.

Värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 5,8...6,2 ja osmolaalsus 240...360 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit (RA)

Tuyory kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on näidustatud:

- raske, aktiivse ja progresseeruva RA raviks täiskasvanutele, keda ei ole varem MTXiga ravitud.
- mõõduka kuni raske aktiivse RA raviks täiskasvanud patsientidele, 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 Tuyory't kasutada monoteraapiana MTXi talumatuse puhul või kui MTXiga ravi jätkamine on sobimatu.

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

Süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (*systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA*)

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

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

Polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (*polyarticular juvenile idiopathic arthritis, pJIA*)

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

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

Hiidrakuline arteriit (*giant cell arteritis, GCA*)

Tuyory on näidustatud GCA raviks täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Totsilizumabi subkutaanset ravimvormi manustatakse ühekordselt kasutatava pen-süstliga. Ravi peab alustama RA, sJIA, pJIA ja/või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

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

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

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

Kõigile Tuyory'ga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi kaart.

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

Annustamine

RA patsiendid

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas.

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

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

GCA patsiendid

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

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

RA ja GCA patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

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

- Madal trombotsüütide arv

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

RA ja GCA patsiendid

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb tegemata totalsilizumabi iganädalane nahaalune süst 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsiendil jääb

tegemata totalsilizumabi üle nädala manustatav nahaalune süst 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama kohe ja järgmise annuse selle manustamiseks ettenähtud päeval.

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

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

sJIA patsiendid

Üle 12-aastastele patsientidele kehakaaluga 30 kg või enam on soovitatav annus subkutaanselt 162 mg üks kord nädalas, patsientidele kehakaaluga vähem kui 30 kg, on soovitatav annus subkutaanselt 162 mg iga 2 nädala järel.

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

Totsilizumabi subkutaanseks manustamiseks peab patsiendi kehakaal olema vähemalt 10 kg.

pJIA patsiendid

Üle 12-aastastele patsientidele kehakaaluga 30 kg või enam on soovitatav annus subkutaanselt 162 mg iga 2 nädala järel, patsientide kehakaaluga vähem kui 30 kg on soovitatav annus subkutaanselt 162 mg iga 3 nädala järel.

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

sJIA ja pJIA patsiendid

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu

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

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 × ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust. Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires katkestada totalsilizumabi kasutamine kuni ALAT/ASAT väärtuste normaliseerumiseni.
> 3...5 × ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava MTXi annust.

	Katkestada totsilizumabi manustamine, kuni väärtused on $< 3 \times \text{ULN}$, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1 kuni $3 \times \text{ULN}$ puhul.
$> 5 \times \text{ULN}$	Lõpetada totsilizumabi kasutamine. sJIA või pJIA korral peab peab otsus katkestada ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Väike trombotsüütide arv

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

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

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

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

Vahelejäänud annus

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

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

Manustamisviis

See ravimpreparaat on subkutaanseks manustamiseks.

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

Pen-süstlit ei tohi loksutada.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Ägedad raskelt kulgevad infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tuyory subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

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

Jälgitavus

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

Kõik näidustused

Infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

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

Viiruste reaktiveerumine

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

Divertikuliidi komplikatsioonid

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

Ülitundlikkusreaktsioonid

Totsilizumabiga seoses on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone, kaasa arvatud anafülaksiat (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt lõppeda surmaga patsientidel, kellel on eelneva ravi ajal totsilizumabiga esinenud ülitundlikkusreaktsioone hoolimata premedikatsiooniks manustatud steroididest ja antihistamiinikumidest. Anafülaktilise reaktsiooni või muu tõsise ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb totsilizumabi manustamine kohe katkestada, alustada sobivat ravi ja lõpetada ravi püsivalt.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

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

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravimist tingitud 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 ravi alustamist. Teatatud on maksapuudulikkuse juhtudest, mis on viinud maksasiirdamiseni. Patsiente peab teavitama sellest, et maksakahjustuse nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

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

RA, GCA, 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 totsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALAT või ASAT aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times \text{ULN}$, tuleb ravi katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

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

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

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

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

Lipiidi väärtused

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

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

Neuroloogilised häired

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

Pahaloomulised kasvaja

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

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 MTXiga ravitud täiskasvanud RA patsiendid võimelised nii 23-valentse pneumokoki polüsahhariidvaktsiini kui teetanuse toksoidi sisaldava vaktsiini manustamise järgselt saavutama efektiivse immuunvastuse, mis oli võrreldav ainult MTXi saanud patsientidel täheldatud immuunvastusega. Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele patsientidele (eriti lastele ja eakatele) kõik vaktsinatsioonid vastavalt kehtivatele juhiste. Elusvaktsiinide manustamise ja ravi alustamise vaheline intervall peab olema kooskõlas kehtivate vaktsinatsioonijuhistega immunosupressiivsete ravimite kasutamise kohta.

Kardiovaskulaarne risk

RA patsientidel on suurenenud risk kardiovaskulaarsete häirete tekkeks ning neil tuleb osana tavaravist ohjata ka riskifaktoreid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia).

Kombinatsioon TNF antagonistidega

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

GCA patsiendid

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

sJIA patsiendid

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

Polüsorbaadid

Ravim sisaldab 0,27 mg polüsorbaat 80 ühes 162 mg/0,9 ml pen-süstlis, mis vastab 0,3 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Arvesse tuleb võtta patsientide teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud MTXi, MSPVAde või kortikosteroidide toimet totsilizumabi kliirensile RA patsientidel. GCA patsientidel ei täheldatud kortikosteroidide kumulatiivse annuse mõju totsilizumabi ekspositsioonile.

Maksa CYP450 ensüümide ekspressiooni pärsivad 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 toimel normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

RA 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 äräjätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, fenütoiin, tsüklosporiin või bensodiasepiinid) saavaid patsiente, sest terapeutilise toime säilitamiseks võib olla vaja annuseid suurendada. Arvestades totsilizumabi pikka eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$), võib selle mõju CYP450 ensüümide aktiivsusele püsida mitmeid nädalaid pärast ravi lõpetamist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabiga ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tuyory mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Tabel 1. Totsilizumabiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>	Divertikuliit		

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega				
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenia, hüpo- fibrinogeneemia			
Immuun- süsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}	
Endokriin- süsteemi häired			Hüpotüreos		
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper- kolesteroleemia *		Hüper- triglütseridee mia		
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus			
Silma kahjustused		Konjunktiviit			
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, hingeldus			
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand		
Maksa ja sapiteede häired				Ravimist tingitud maksa- kahjustus, hepatiit, ikterus	Maksa- puudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi- Johnsoni sündroom ³	
Neerude ja kuseteede häired			Neeru- kivitõbi		
Üldised häired ja manustamis- koha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus- reaktsioonid			
Uuringud		Maksa amino- transferaaside aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*			

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

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (subkutaanne manustamine)

RA patsiendid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Lipiidi väärtused

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

sJIA patsiendid

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

Lipiidi väärtused

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

pJIA patsiendid

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

Infektsioonid

Subkutaanse totsilizumabi uuringus oli subkutaanse totsilizumabiga ravi saanud pJIA patsientidel infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totsilizumabiga ravi saanud pJIA patsientidel täheldatuga.

Süstekoha reaktsioonid

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

Lipiidi väärtused

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

GCA patsiendid

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

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

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Lipiidi väärtused

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (intravenoosne manustamine)

RA patsiendid

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

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

Totsilizumabi üldpopulatsioon hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe totsilizumabi annuse kas topeltpimedas 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.

Infektsioonid

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

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioonis oli tõsiste infektsioonide (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid) üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud tõsiste 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 ka oportunistlike infektsioonide juhtusid.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Seedetrakti perforatsioon

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistest kontrolliga uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-l patsientidest totsilizumabi 8 mg/kg pluss HMR-ravi rühmas ja 5,1%-l 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 totsilizumabi kasutamisega ja vajasisid ravi katkestamist, kirjeldati kokku 56 patsiendil 4009-st (1,4%), kes said ravi kontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Müügiloa saamise järgselt on kirjeldatud surmaga lõppenud anafülaksiat ravi ajal intravenoosse totsilizumabiga (vt lõik 4.4).

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

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

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimpreparaatide (nt MTX) lisamine totalsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist $> 5 \times \text{ULN}$ täheldati 0,7%-l totalsilizumabi monoterapiat ja 1,4%-l totalsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totalsilizumabiga. Topeltpimedada 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 $> 1...2 \times \text{ULN}$ ja 0,4%-l patsientidest $> 2 \times \text{ULN}$.

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

Lipiidi väärtused

6-kuulistest 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%-l patsientidest, kes said totalsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2 \text{ mmol/l}$, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$. Lipiidiväärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega.

Topeltpimedada kontrolliga perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidiväärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistest kontrolliga uuringutes täheldatuga.

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Immunogeensus

Ravi ajal totalsilizumabiga võivad tekkida totalsilizumabi vastased antikehad. Täheldada võib korrelatsiooni antikehade tekke ning kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 hulгимüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tuyory on biosarnane 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 vereloome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvajate) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Subkutaanne manustamine

RA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

HMR = haiguse kulgu modifitseerivad antireumaatilised ravimid

TCZ = totsilizumab

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

a = protokollijärgne populatsioon

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

Radioloogiline ravivastus

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

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

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

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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

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

Subkutaanne manustamine

sJIA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

Subkutaanne manustamine

pJIA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

Subkutaanne manustamine

GCA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

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

Tabel 3. Kortikosteroidravi kestus skriiningu ajal uuringus WA28119

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

s.c. = subkutaanne

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

Saavutati ka põhiline teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, mis põhines samuti patsientide protsendil, kes saavutasid 52. nädalaks püsiva remissiooni, võrreldes totsilizumabi pluss 26-nädalast prednisooni

annuse vähendamise skeemi platseebo pluss 52-nädalase prednisooni annuse vähendamise skeemiga (tabel 4).

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

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

Teised tulemusnäitajad

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

Glükokortikoidi kumulatiivne annus

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

Tabel 4. Uuringu WA28119 efektiivsuse tulemused

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Esmane tulemusnäitaja				
****Püsiv remissioon (totalsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	42%* (18,00; 66,00)	39,06%* (12,46; 65,66)
Põhiline teisene tulemusnäitaja				
Püsiv remissioon (totalsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52)				
Ravile reageerinuid 52. nädalal, n (%)	7 (14%)	9 (17,6%)	56 (56%)	26 (53,1%)
Osakaalude kohandamata erinevus (99,5% CI)	N/A	N/A	38,35%* (17,89; 58,81)	35,41%** (10,41; 60,41)
Muud teised tulemusnäitajad				
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totalsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23* (0,11; 0,46)	0,28** (0,12; 0,66)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (totalsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,39** (0,18; 0,82)	0,48 (0,20; 1,16)

	Platseebo + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 50	Platseebo + 52-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 51	Totsilizumab 162 mg s.c. üks kord nädalas + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 100	Totsilizumab 162 mg s.c. igal teisel nädalal + 26-nädalane prednisooni annuse vähendamine n = 49
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,23*** (0,09; 0,61)	0,42 (0,14; 1,28)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (ägenemistega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,36 (0,13; 1,00)	0,67 (0,21; 2,10)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,25*** (0,09; 0,70)	0,20*** (0,05; 0,76)
Aeg esimese GCA ägenemiseni ¹ (esmakordselt avaldunud haigusega patsiendid; totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52) HR (99% CI)	N/A	N/A	0,44 (0,14; 1,32)	0,35 (0,09; 1,42)
<i>Glükokortikoidi kumulatiivne annus (mg)</i>				
<i>mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 26²)</i>	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
<i>mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo + 52²)</i>	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal§ Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

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

***Kirjeldav p-väärtus <0,005

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

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

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

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

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

§ statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitiheduste suhe

CI = usaldusvahemik

s.c. = subkutaanne

Elukvaliteedi tulemused

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

kord nädalas, $p = 0,1468$ igal teisel nädalal manustamise puhul]) ja sarnane platseebo pluss 26-nädalase prednisooni annuse vähendamise rühmas täheldatuga [6,67].

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

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

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

Nii FACIT-väsimuse kui EQ5D suuremad skoorid näitavad paranemist.

Intravenoosne manustamine

RA patsiendid

Kliiniline efektiivsus

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

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

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

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

	Uuring I AMBITION		Uuring II LITHE		Uuring III OPTION		Uuring IV TOWARD		Uuring V RADIATE	
näda l	TCZ 8 mg/k g	MTX	TCZ 8 mg/k g + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MT X	TCZ 8 mg/k g + HMR	PBO + HMR	TCZ 8 mg/k g + MT X	PBO + MTX
	n = 28 6	n = 28 4	n = 39 8	n = 39 3	n = 20 5	n = 20 4	n = 80 3	n = 41 3	n = 17 0	n = 15 8
ACR 20										
24	70%** *	52%	56%** *	27%	59%** *	26%	61%** *	24%	50%** *	10%
52			56%** *	25%						
ACR 50										

24	44%**	33%	32%** *	10%	44%** *	11%	38%** *	9%	29%** *	4%
52			36%** *	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%** *	2%	22%** *	2%	21%** *	3%	12%**	1%
52			20%** *	4%						

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo

HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

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

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

Väljendunud kliiniline ravivastus

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

Radioloogiline ravivastus

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

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

Tabel 6. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

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

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - totsilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

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

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

Totsilizumabiga ravitud patsientide puhul täheldati kõikide patsiendi poolt kirjeldatud näitajate (Health Assessment Questionnaire Disability Index, HAQ-DI), SF-36 (Short Form-36) ja FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) paranemist. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati HAQ-DI skoori statistiliselt olulist paranemist võrreldes HMRre saanud patsientidega.

Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 totalsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + MTXi rühmas. Totalsilizumabi 8 mg/kg pluss MTXi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

Totalsilizumabi 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.

Totalsilizumab versus adalimumab monoterapiiana

Uuringus VI (WA19924), mis oli totalsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 RA patsienti, kes ei talunud MTXi või kellel MTXiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud MTXi kasutamisel piisavat ravivastust). Totalsilizumabi rühma patsiendid said totalsilizumabi veeniinfusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebot nahaaluse 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. Totalsilizumabi puhul täheldati statistiliselt oluliselt paremat ravitoimet adalimumabiga võrreldes haiguse aktiivsuse ohjamisel ravi algusest kuni 24. nädalani esmase tulemusnäitaja (DAS28 muutus) ja kõikide teiseste tulemusnäitajate osas (tabel 7).

Tabel 7. Uuringu VI (WA19924) efektiivsustulemused

	ADA + platseebo (i.v.) n = 162	TCZ + platseebo (s.c.) n = 163	p-väärtus^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		<0,0001
Teised tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	<0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	<0,0001
ACR 20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR 50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR 70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

^b Puuduvad andmed võrdsustati ravile mittereageerimisega. Mitmesuse kontrollimiseks kasutati

Bonferroni-Holmi meetodit

i.v. = intravenoosne

s.c. = subkutaanne

ADA = adalimumab

TCZ = totalsilizumab

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. Üheteistkümmel (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 ettenägematuid kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Intravenoosne manustamine

RA patsiendid

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

Järgmised näitajad (prognoositud keskmine \pm SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: püsiseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000 \text{ h} \cdot \mu\text{g/ml}$, minimaalne kontsentratsioon (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1 \mu\text{g/ml}$ ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{\max}) = $182 \pm 50,4 \mu\text{g/ml}$. 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) püsiseisundi AUC, C_{\min} ja C_{\max} väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ ja $226 \pm 50,3 \mu\text{g/ml}$, 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 kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid annuseid infusiooni kohta (vt lõik 4.2).

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus

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

Subkutaanne manustamine

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

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

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

Imendumine

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

Eritumine

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

Subkutaanne manustamine

sJIA patsiendid

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

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

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

Tabel 8. Prognoositud keskmised \pm SD farmakokineetilised näitajad tasakaaluseisundis pärast subkutaanset manustamist sJIA korral

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

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

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

Subkutaanne manustamine

pJIA patsiendid

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

Tabel 9. Prognoositud keskmised \pm SD farmakokineetilised näitajad tasakaaluseisundis pärast subkutaanset manustamist pJIA korral

Totsilizumabi farmakokineetiline näitaja	162 mg iga 2 nädala järel \geq 30 kg	162 mg iga 3 nädala järel alla 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{keskm} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Akumulatsiooni C_{max}	1,72	1,32
Akumulatsiooni C_{min}	3,58	2,08

Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ} *	2,04	1,46
---	------	------

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

Pärast intravenooset manustamist saavutati ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaal alla 30 kg) ja 16. nädalaks 8 mg/kg (kehakaal \geq 30 kg) annuse puhul. Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 162 mg manustamisel nii iga 2 nädala kui iga 3 nädala järel.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Subkutaanne manustamine

GCA patsiendid

Subkutaanne manustamine

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

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

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

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

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

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

GCA patsientide seas täheldati suuremaid ekspositsiooni väärtusi madalama kehakaaluga patsientidel. 162 mg üks kord nädalas annustamisskeemi puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 51% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. 162 mg igal teisel nädalal manustamise puhul oli tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{keskm} 129% kõrgem patsientidel kehakaaluga alla 60 kg võrreldes 60...100 kg kaaluvate patsientidega. Üle 100 kg kaaluvate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ($n = 7$).

Imendumine

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

Jaotumine

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

Eritumine

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

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

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

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

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

sJIA ja pJIAga patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemused kinnitasid, et keha suurus on ainuke muutuja, millel on märkimisväärne mõju totalsilizumabi farmakokineetikale, sealhulgas eritumisele ja imendumisele, seega tuleb annuse määramisel arvestada kehakaalu (vt tabelid 9 ja 10).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat
Valiin
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

24 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,9 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on fikseeritud nõel, ja mis sisaldab 162 mg totsilizumabi kokkumonteeritud pen-süstlis. Süstel on suletud jäiga nõelakaitse (elastomeertihend polüpropüleenkestas) ja kolvisulguriga (fluorovaigust kattega butüülkummi).

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tuyory on ühekordselt kasutatavas pen-süstlis. Pärast pen-süstli külmkapist väljavõtmist ja enne süstimist peab sellel laskma vähemalt 45 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (18 °C...28 °C). Pen-süstlit ei tohi loksutada. Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama 3 minuti jooksul, et vältida ravimpreparaadi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korgi eemaldamist, tuleb see visata torkekindlasse mahutisse ja kasutada uut pen-süstlit.

Kui sinist värvi indikaator pärast pen-süstli naha vastu surumist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse mahutisse. **Mitte** proovida seda pen-süstlit uuesti kasutada. Mitte korrata süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile.

Mitte kasutada ravimpreparaati, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mis ei ole värvitu kuni kergelt kollakas või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlis sisalduva Tuyory manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Gedeon Richter Plc. (Chemical Works of Gedeon Richter Plc.)
Gyömrői Út 19-21.
Budapest 1103
Ungari

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 Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab esitama patsiendi infomaterjalide komplekti, mis hõlmab RA, sJIA, pJIA ja GCA näidustusi ning on suunatud kõigile patsientidele, kes eeldatavasti kasutavad Tuyory't:

Patsiendile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Pakendi infoleht (subkutaansel ravimvormil koos manustamisjuhistega) (nt link Euroopa Raviameti kodulehele)
- Patsiendi kaart
 - Teatama infektsioonide tekkeriskist, mis võivad muutuda tõsisteks, kui neid ei ravita. Lisaks võivad mõned varem esinenud infektsioonid korduda. Patsiendid peavad pöörduma oma tervishoiutöötaja poole, kui neil tekib plaanilise ravi ajal Tuyory'ga mis tahes infektsioon (isegi nohu).
 - Teatama riskist, et Tuyory't kasutataval patsientidel võivad tekkida divertikuliidi komplikatsioonid, mis ilma ravita võivad muutuda tõsisteks. Patsiendid peavad viivitamatult oma arstile teatama, kui neil tekivad kõhuvalu või koolikute nähud ja sümptomid koos roojamisharjumuste muutustega või kui nad märkavad väljaheites verd. Patsient peab tervishoiutöötajat teavitama, kui tal on või on olnud soolehaavand või divertikuliit (põletik jämesooles).
 - Teatama riskist, et Tuyory't kasutataval patsientidel võib tekkida raske maksakahjustus. Ravi ajal Tuyory'ga jälgitakse patsientide maksafunktsiooni maksaensüümide aktiivsuse muutuste suhtes maksafunktsiooni testide abil. Patsiendid peavad viivitamatult oma arstile teatama, kui neil tekivad maksatoksilisuse nähud ja sümptomid, sh väsimus, segasus, kõhuvalu, valu või turse paremas ülakõhus ja kollatõbi (naha ja silmade kollasus ning tumepruun uriin).

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi.
1 viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi.
1 viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka sahharoosi, polüsorbaat 80 (E433), dinaatriumfosfaatdihüdraati, naatriumdivesinikfosfaatdihüdraati ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

80 mg/4 ml
1 x 4 ml viaal
4 x 4 ml viaal

200 mg/10 ml
1 x 10 ml viaal
4 x 10 ml viaal

400 mg/20 ml
1 x 20 ml viaal
4 x 20 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne infusioon pärast lahjendamist.
Lahjendatud preparaat tuleb ära kasutada kohe.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/001	1 x 4 ml viaal
EU/1/26/2022/002	4 x 4 ml viaali
EU/1/26/2022/003	1 x 10 ml viaal
EU/1/26/2022/004	4 x 10 ml viaali
EU/1/26/2022/005	1 x 20 ml viaal
EU/1/26/2022/006	4 x 20 ml viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tuyory 20 mg/ml steriilne kontsentraat
tocilizumabum

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. infusioon

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehe lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 25...30 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/007

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA) - mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 12 süstlit (kolm 4 süstliga pakendit)
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehe lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 25...30 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/008

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI SISEKARP (ILMA SINISE RAAMITA) - mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 süstlit
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehte lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 25...30 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/008

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg süstel

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tuyory 162 mg süstevedelik
tocilizumabum

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,9 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehe lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta pen-süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 45 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/009

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA) - mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 12 pen-süstlit (kolm 4 pen-süstliga pakendit)
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehe lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta pen-süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 45 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/010

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI SISEKARP (ILMA SINISE RAAMITA) - mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tuyory 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka histidiini, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraati, valiini, metioniini, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevett. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

4 pen-süstlit
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.
162 mg/0,9 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatav QR-kood

Pakendi infolehte lugemiseks skaneerige või külastage veebilehte www.tuyoryinfo.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne kasutamist võtta pen-süstel karbist välja ja lasta sellel saavutada toatemperatuur vähemalt 45 minuti jooksul.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2022/010

13. PARTII NUMBER

Lot

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

tuyory 162 mg pen

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

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

PEN-SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tuyory 162 mg süstevedelik
tocilizumabum

s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,9 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tuyory 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat totsilizumab (*tocilizumabum*)

▼ 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 sellele infolehele antakse teile **patsiendikaart**, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peab olema teadlik enne Tuyory'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tuyory manustamist
3. Kuidas Tuyory't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tuyory't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse

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

- **Tuyory't kasutatakse** mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA), mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad. Tuyory't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis metotreksaadiga. Kuid Tuyory't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on sobimatu.
- Tuyory't võib kasutada ka täiskasvanute raviks, kes ei ole saanud eelnevalt ravi metotreksaadiga, kui neil esineb raske, aktiivne ja progresseeruv reumatoidartriit.
- **Tuyory't kasutatakse sJIA-ga laste raviks.** Tuyory't kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb **aktiivne süsteemne juveniilne idiopaatiline artriit (sJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset koos palaviku ja nahalööbega. Tuyory't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.
- **Tuyory't kasutatakse pJIA-ga laste raviks.** Tuyory't kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, kellel esineb aktiivne **polüartikulaarne juveniilne idiopaatiline artriit (pJIA)**. See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset. Tuyory't kasutatakse

pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **Tuyory't kasutatakse raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome, CRS*) raviks täiskasvanutel ja lastel alates 2 aasta vanusest.** See on kõrvaltoime, mis võib tekkida teatud vähitüüpidega patsientidel, keda ravitakse kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude ravimitega.
- **Tuyory't kasutatakse 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks täiskasvanutel,** kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Tuyory manustamist

Tuyory't ei tohi kasutada

- kui olete totalsilzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on äge raskelt kulgev infektsioon (erandiks COVID-19).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tuyory 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.** Tuyory toimel võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suurened risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne Tuyory'ga ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähud.
- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne Tuyory 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 Tuyory'ga ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele (eriti lastele) olema tehtud kõik vaktsinatsioonid, välja arvatud juhul, kui vajalik on kiire ravi alustamine. Ravi ajal Tuyory'ga ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tuyory't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrgenenud kolesteroolitase. Neid on vaja Tuyory saamise ajal jälgida.

- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerutalitluse häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tuyory 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

Tuyory't ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumist ja kontrollimatut vohamist), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tuyory't manustada.

Muud ravimid ja Tuyory

Teatage oma arstile, kui te kasutate (või teie laps kasutab, kui tema on patsient), olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta.

Tuyory võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **rääkige sellest oma arstile**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on **põletikuvastased** ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse **kolesteroolitaseme** langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse **kõrgvererõhutõve** raviks
- teofülliin, mida kasutatakse **astma** raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse **vere vedeldamiseks**
- fenütoiin, mida kasutatakse **krampide** raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse **immuunsüsteemi pärssimiseks** elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse **ärevuse leevendamiseks**.

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tuyory't kasutada koos RA, sJIA või pJIA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tuyory't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

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

Lõpetage rinnaga toitmine, kui teile on plaanis manustada Tuyory't ning pidage nõu oma arstiga.

Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tuyory eritub rinnapiima.

Praegu olemasolevad andmed ei näita selle ravimi mõju viljakusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib peeringlus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tuyory sisaldab naatriumi ja polüsorbaati

Pärast lahjendamist 0,9% naatriumkloriidi lahusega sisaldab valmis infusioonilahus 230,6 mg naatriumi maksimaalses annuses 800 mg, mis on võrdne 11,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada, kui olete piiratud naatriumisisaldusega dieedil.

Ravim sisaldab 5 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes 200 mg/10 ml viaalis, 10 mg polüsorbaat 80 ühes 400 mg/20 ml viaalis ja 2 mg polüsorbaat 80 ühes 80 mg/4 ml viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tuyory't manustatakse

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

Tuyory't manustab **teile arst või meditsiiniõde veeniinfusiooni teel**. Nad lahjendavad lahust, seavad üles infusioonisüsteemi ning jälgivad teid ravi ajal ja pärast ravi.

Täiskasvanud RA patsiendid

Tuyory 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 Tuyory't üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

sJIA-ga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tuyory tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui te kaalute alla 30 kg: annus on **12 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**,
- Kui te kaalute 30 kg või enam, on annus **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**.

Annus arvutatakse igal manustamiskorral teie kehakaalu alusel.

sJIA-ga lastele manustatakse Tuyory't üks kord iga 2 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

pJIA-ga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tuyory tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui laps kaalub alla 30 kg: annus on **10 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**
- Kui laps kaalub 30 kg või enam, on annus **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta**

Annus arvutatakse igal manustamiskorral lapse kehakaalu alusel.

pJIA-ga lastele manustatakse Tuyory't üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

CRS-iga patsiendid

Tuyory tavaline annus on **8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta, kui te kaalute 30 kg või enam. Kui te kaalute alla 30 kg, on annus 12 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta.**

Tuyory't võidakse manustada ainsa ravimina või kombinatsioonis kortikosteroididega.

COVID-19 patsiendid

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

Kui teile manustatakse Tuyory't rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tuyory't manustab arst või meditsiiniõde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arstiga.

Kui Tuyory annus ununeb manustamata

Kuna Tuyory't manustab arst või meditsiiniõde, on ebatõenäoline, et annus jääb manustamata. Ent kui te olete selle pärast mures, siis rääkige oma arsti või meditsiiniõdega.

Kui Tuyory manustamine lõpetatakse

Te ei tohi Tuyory kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge **otsekohe** arsti poole.

Neid esineb sageli: võivad ilmneda 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.

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).

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda rohkem kui 1 inimesel 10-st

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia);
- vöötohatis (*herpes zoster*);
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid;
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega;
- lööve ja sügelus, nõgestõbi;
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid;
- silmapõletik (konjunktiviit);
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk;
- suuhaavandid, kõhuvalu;
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus;
- köha, õhupuudus;
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenia, leukopeenia);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksatsüümide aktiivsuse suurenemine);
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

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

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

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

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv;
- maksapuudulikkus.

sJIA-ga lapsed

Üldiselt olid sJIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA-ga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, kõhulahtisus, väiksem vere valgeliblede arv ja maksaensüümide aktiivsuse tõus.

pJIA-ga lapsed

Üldiselt olid pJIA-ga patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA-ga täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimetele. Mõningaid kõrvaltoimeid esines sagedamini: nina-neelupõletik, peavalu, iiveldus ja väiksem vere valgeliblede arv.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tuyory't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tuyory sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks 4 ml viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Üks 10 ml viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Üks 20 ml viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), dinaatriumfosfaatdihüdraat, naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks),

naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi (vt lõik 2 „Tuyory sisaldab naatriumi ja polüsorbaati“).

Kuidas Tuyory välja näeb ja pakendi sisu

Tuyory on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on selge või pärlendav, värvitu või kahvatukollane vedelik.

Tuyory on saadaval 4 ml, 10 ml ja 20 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldavate viaalidena.

Pakendis on 1 või 4 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungari

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

Richter Gedeon Eesti filiaal

Tel: +372 608 5301

E-post: richter.ee@gedeonrichter.com

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. Tüory ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Infusiooniks tohib kasutada ainult polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP) või polüetüleenist (PE) infusioonikotte.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on valmis infusioonilahus füüsikaliselt ja keemiliselt stabiilne. Seda võib säilitada kuni 50 tundi temperatuuril 30 °C ja kuni 4 nädalat külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C.

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

RA, COVID-19 ja CRS-iga täiskasvanud patsiendid (≥ 30 kg)

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

sJIA, pJIA ja CRS-iga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

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

sJIA ja CRS-iga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tüory kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tüory 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.

pJIA 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 Tüory kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tüory 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.

Tüory on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tuyory 162 mg süstelahus süstlis totsilizumab (*tocilizumabum*)

▼ 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 kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähtud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele antakse teile **patsiendikaart**, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peab olema teadlik enne Tuyory'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tuyory kasutamist
3. Kuidas Tuyory't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tuyory't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse

Tuyory 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.

Tuyory't kasutatakse:

- **mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA)**, mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad.
- **raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutel**, kes on eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga.

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

Tuyory't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid Tuyory't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (*giant cell arteritis*, GCA) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks.** Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

Tuyory võib vähendada pea, kaela ja käte arterite ja veenide valu ja turset.

GCA raviks kasutatakse sageli steroidideks nimetatud ravimeid. Need on tavaliselt tõhusad, kuid suurte annuste pikaajaline kasutamine võib põhjustada kõrvaltoimeid. Steroidi annuse vähendamine võib samuti viia GCA ägenemise tekkeni. Tuyory lisamine raviskeemi tähendab, et steroide saab kasutada lühemat aega, hoides GCA siiski kontrolli all.

- **aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA) 1-aastaste ja vanemate laste ja noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset, samuti palavikku ja löövet.

Tuyory't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **aktiivse poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) 2-aastaste ja vanemate laste ja noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

Tuyory't kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne Tuyory kasutamist

Tuyory't ei tohi kasutada

- kui olete või teie laps on totalsiluzumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või teie hoolealusel lapsel on äge raskelt kulgev infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge Tuyory't kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tuyory kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte, keele, näo turse või naha sügelus, nõgestõbi või lööve, süstimise ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**
- Kui teil on pärast Tuyory manustamist tekkinud mis tahes allergilise reaktsiooni sümptomid, siis **ärge manustage järgmist annust enne**, kui olete teavitanud oma arsti JA arst on öelnud, et manustaksite järgmise annuse.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te tunnete ennast halvasti, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Tuyory toimel võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suurened risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne Tuyory'ga ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähud.

- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne Tuyorý kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaksineeritud** või on vaksineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne Tuyorý'ga ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaksinatatsioonid. Ravi ajal Tuyorý'ga ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tuyorý't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitaseme. Neid on vaja Tuyorý saamise ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tuyorý manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

Tuyorý subkutaanset (naha alla manustatavat) süstelahust ei soovitata kasutada alla 1-aastastel lastel. Tuyorý't ei tohi manustada sJIA-ga lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumist ja kontrollimatut vohamist), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tuyorý't manustada.

Muud ravimid ja Tuyorý

Teatage oma arstile, kui teie (või teie laps, kui tema on patsient) kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite puhul.

Tuyorý võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **teavitage sellest oma arsti**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on põletikuvastased ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks
- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse vere vedeldamiseks
- fenütoiin, mida kasutatakse krampide raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tuyorý't kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tuyorý't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

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

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada Tuyory't ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tuyory eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib peeringlus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tuyory sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,27 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes 162 mg/0,9 ml süstlis, mis vastab 0,3 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tuyory't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ravi määrab ja alustab RA, sJIA, pJIA või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Soovitav annus

RA või GCA-ga täiskasvanutele mõeldud annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

Kasutamine sJIA-ga lastel ja noorukitel (1-aastased ja vanemad)

Tuyory tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

Kasutamine pJIA-ga lastel ja noorukitel (2-aastased ja vanemad)

Tuyory tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord iga 3 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.

Tuyory't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena. Alguses võib Tuyory't süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite Tuyory't ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Tuyory't ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida Tuyory't patsientidele, kes ei saa endale ise süsti teha, näiteks lastele.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab vöörosakesi, mille värvus ei ole värvitu kuni kollakas või kui süstli mõni osa tundub olevat kahjustatud.

Pärast nõelakatte eemaldamist peab süstimist alustama **5 minuti** jooksul (vt pakendi infolehe lõik 5)

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või oma hoolealuse lapse või nooruki süstimise kohta. **Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.**

Kui te kasutate Tuyory't rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tuyory't manustatakse ühest süstlist, on ebatõenäoline, et saate liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui RA või GCA-ga täiskasvanu unustab annuse manustamata või sJIA-ga lapsele või noorukile ununeb annus manustamata

Väga tähtis on Tuyorý't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui teie igapäevase annuse manustamine hilineb vähem kui 7 päeva, manustage annus järgmisel ettenähtud ravipäeval.
- Kui igal teisel nädalal manustatava annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui teie igapäevane või üle nädala manustatava annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal Tuyorý't süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga lapsele või noorukile ununeb annus manustamata

Väga tähtis on Tuyorý't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal Tuyorý't süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate Tuyorý kasutamise

Te ei tohi Tuyorý kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast Tuyorý viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge otsekohe arsti poole:

Neid esineb sageli: võivad ilmnedagi kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus;
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse.

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad;
- suu- või nahavillid;
- kõhuvalu.

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid:

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

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

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmnedagi rohkem kui 1 inimesel 10-st

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia);
- vöötohatis (*herpes zoster*);
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid;
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega;
- lööve ja sügelus, nõgestõbi;
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid;
- silmapõletik (konjunktiviit);
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk;
- suuhaavand, kõhuvalu;
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus;
- köha, õhupuudus;
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenia, leukopeenia);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaeensüümide aktiivsuse suurenemine);
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

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

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

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

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv;
- maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimed sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel

sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mõningaid kõrvaltoimeid täheldatakse sagedamini lastel ja noorukitel: ninaneelupõletik, peavalu, iiveldus ja madalam vere valgeliblede arv.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tuyory't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

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

Süstlit ei tohi loksutada. Pärast katte eemaldamist peab süstimist alustama **5 minuti** jooksul, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui süstlit ei kasutata 5 minuti jooksul pärast katte eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse mahutisse ja kasutama uut süstlit.

Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, **peate viskama** süstli torkekindlasse mahutisse ja kasutama uut süstlit.

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 Tuyory sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, valiin, metioniin, polüsorbaat 80 (E433), kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi (vt lõik 2 „Tuyory sisaldab polüsorbaati“).

Kuidas Tuyory välja näeb ja pakendi sisu

Tuyory on süstelahus. Lahus on värvitu kuni kergelt kollakas.

Tuyory on saadaval 0,9 ml süstlina, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust.

Igas pakendis on 4 süstlit **ja** mitmikpakendid sisaldavad 12 (3 pakendit 4 süstliga) süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:
Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301
E-post: richter.ee@gedeonrichter.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Üksikasjalik ja ajakohastatud teave selle ravimi kohta ning kõige uuemad heaks kiidetud patsiendi teabematerjalid on kättesaadavad, kui skaneerite nutitelefoni allolevat või väliskarbil toodud QR-koodi. Sama teave on kättesaadav ka veebilehelt:

www.tuyoryinfo.com

Lisatav QR-kood

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

Mida peab teadma Tuyory süstli ohutuks kasutamiseks?

Tähtis on läbi lugeda, aru saada ja järgida allpool toodud juhiseid, et tagada Tuyory süstli õige kasutamine teie või teie hooldaja poolt. Need juhised ei asenda tervishoiutöötajalt saadud väljaõpet. Tervishoiutöötaja näitab teile enne Tuyory süstli esmakordset kasutamist, kuidas süstel ette valmistada ja kuidas õigesti süstida. Kui teil tekib küsimusi, esitage need tervishoiutöötajale. Ärge üritage ravimit ise süstida, kui te ei ole kindel, kas saate aru Tuyory süstli kasutamisest.

Palun lugege ka Tuyory süstliga kaasasolevat pakendi infolehte, mis sisaldab kõige tähtsamat teavet, mida on vaja ravimi kohta teada. Tuyory kasutamise ajal on tähtis jääda arstlikule jälgimisele.

Et viia miinimumini juhusliku nõelatorke oht, on Tuyory süstel varustatud läbipaistva automaatse nõelakaitsega. Pärast süstimise lõppu aktiveerub nõelakaitse automaatselt.

Tähtis teave

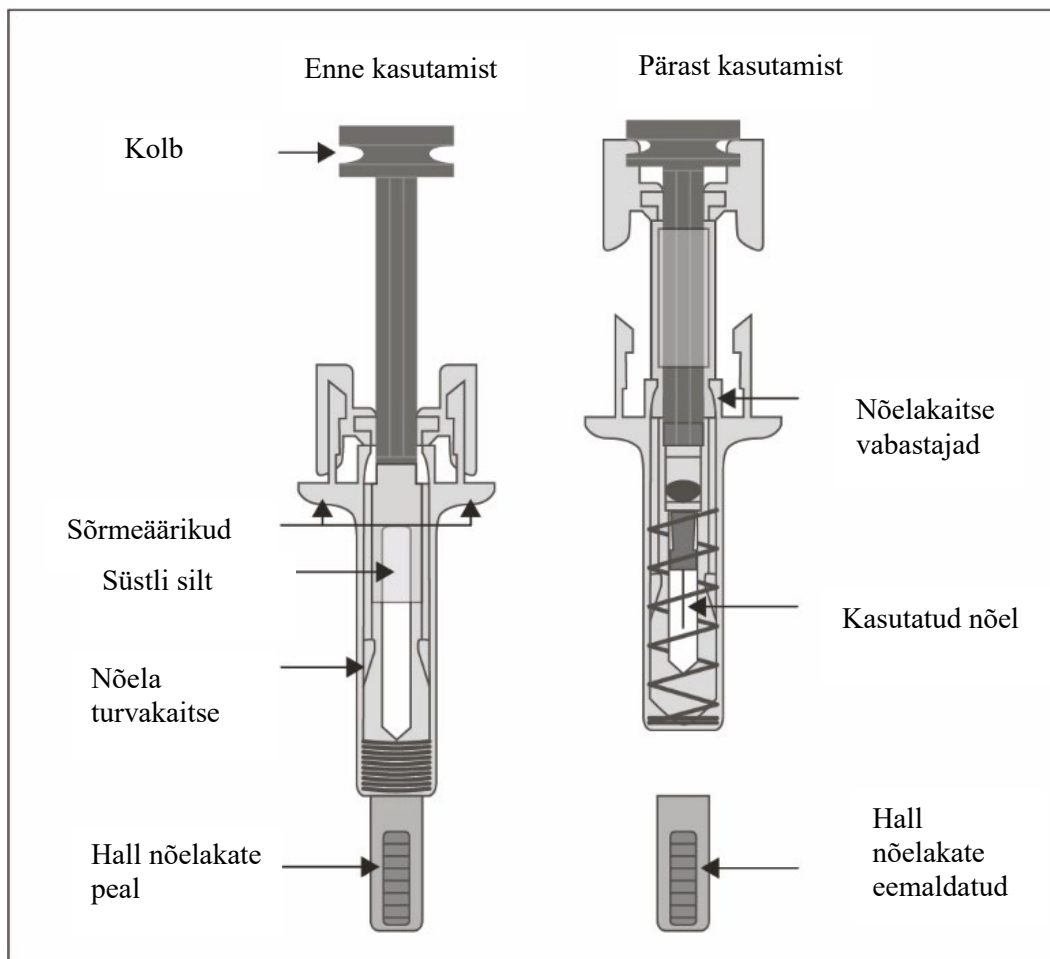
- **Ärge püüdke aktiveerida süstlit enne süstimist; see lukustub ja süstimine ei ole võimalik.**
- **Ärge kasutage süstlit, kui see tundub olevat kahjustatud.**
- **Ärge kasutage ravimit, mis on hägune, mille värvus on muutunud või mis sisaldab vöörosakesi.**
- **Ärge püüdke süstlit kunagi osadeks lahti võtta.**
- **Ärge eemaldage nõelakatet enne, kui olete valmis süstima.**
- **Ärge süstige läbi nahka katva riideeseme.**
- **Ärge kasutage sama süstlit uuesti.**
- **Ärge puutuge süstli nõelakaitse vabastajaid, sest see võib süstli rikkuda.**
- **Ärge kasutage süstlit, mis on olnud külmunud. Ravim, mis on olnud külmunud, tuleb minema visata.**

Säilitamine

Hoidke Tuyory süstlit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Hoida süstlit alati külmkapis (2 °C...8 °C). Pärast külmkapist väljavõtmist võib süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C. Süstlit peab alati hoidma välispakendis. Mitte lasta külmuda. Hoida süstlid valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Süstli osad (vt joonis A)

Joonis A



Süstimiseks on vajalikud järgmised vahendid:

Sisaldub karbis:

- Süstel

Ei sisaldu karbis:

- Alkoholipadjake
- Steriilne vati- või marlitampoon
- Torkekindel mahuti või teravate esemete mahuti nõelakatte ja kasutatud süstli ohutuks hävitamiseks

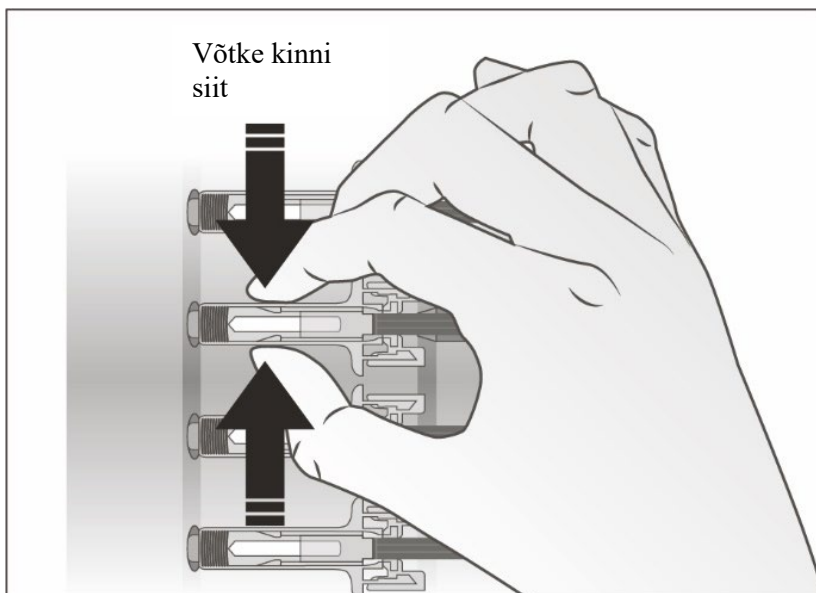
Koht, kuhu vahendid asetada:

- **Leidke hästi valgustatud, puhas ja sile pind, näiteks laud**

Samm 1. Kontrollige süstlit visuaalselt

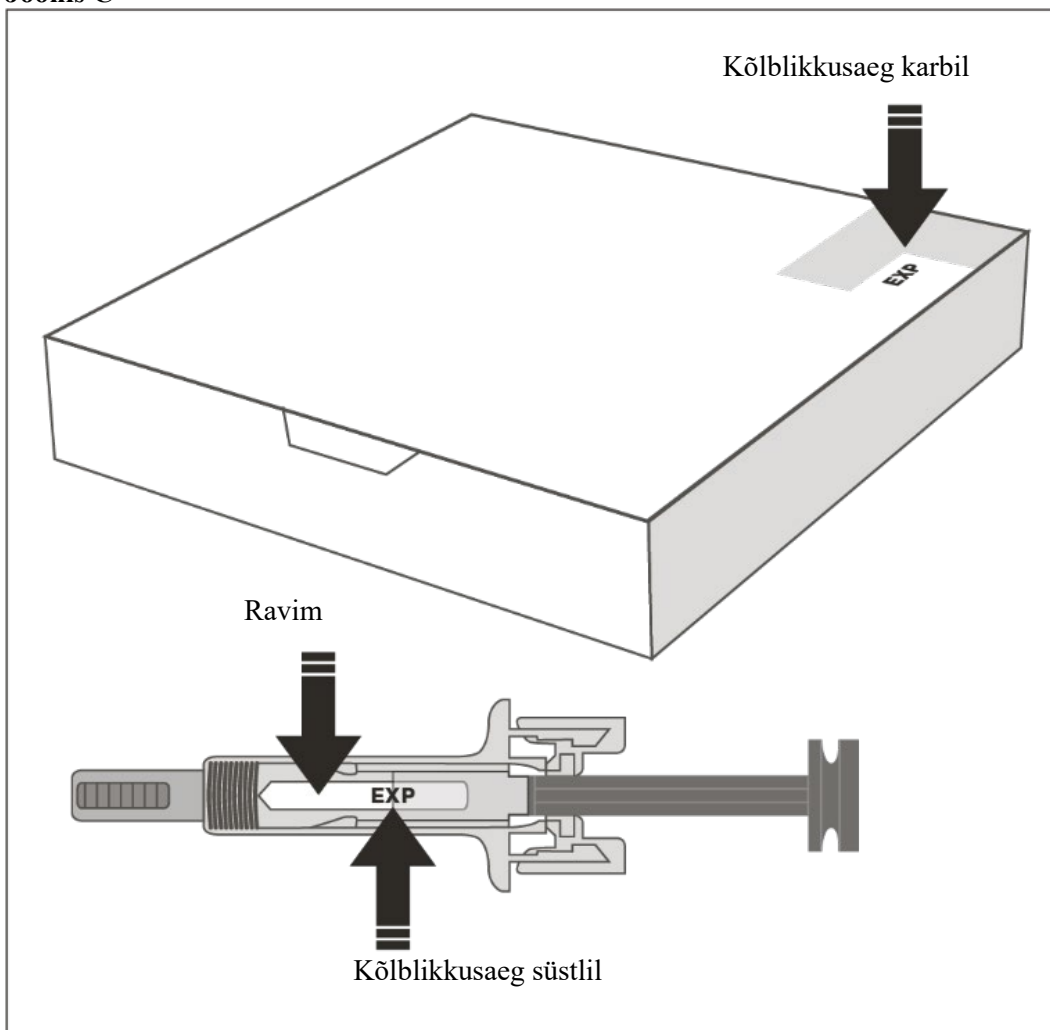
- Võtke süstlit sisaldav pappkarp külmkapist välja.
- Kui te avate karbi esmakordselt, siis veenduge, et see on turvaliselt suletud. Ärge kasutage süstlit, kui tundub, et karp on olnud juba avatud.
- Avage karp. Ärge puutuge süstli nõelakaitse vabastajaid, sest see võib süstli rikkuda.
- Süstli karbist eemaldamiseks võtke kinni süstli turvakaitsest (**vt joonis B**).
 - Ärge võtke kinni kolvist.
 - Ärge võtke kinni nõelakattest.
 - Ärge puutuge süstli nõelakaitse vabastajaid, sest see võib süstli rikkuda.

Joonis B



- Kontrollige visuaalselt süstlit ning samuti süstlis olevat ravimit. See on tähtis tagamaks, et süstli ja ravimi kasutamine on ohutu.
- Kontrollige kõlblikkusaega karbil ja süstli sildil (vt **joonis C**) veendumaks, et see ei ole möödunud (ravim ei ole aegunud). Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud. See on tähtis tagamaks, et süstli ja ravimi kasutamine on ohutu.

Joonis C



Hävitage süstel ja ärge seda kasutage:

- kui ravim on hägune
- kui ravim sisaldab võõrosakesi
- kui ravimi värvus on muutunud (ravim ei ole värvitu kuni kollakas)
- kui süstli mõni osa tundub olevat kahjustatud

Samm 2. Laske süstlil saavutada toatemperatuur

- Ärge eemaldage süstli nõelakattet enne sammu 5. Nõelakatte varajane eemaldamine võib põhjustada ravimi kuivamist ja nõela ummistumist.
- Asetage süstel puhtale tasasele pinnale ja laske sellel saavutada toatemperatuur (18 °C...28 °C) ligikaudu 25...30 minuti jooksul. Kui süstel ei ole saavutanud toatemperatuuri, võib süstimine olla ebamugav ja kolvi vajutamine võib olla raskendatud.
- Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil.

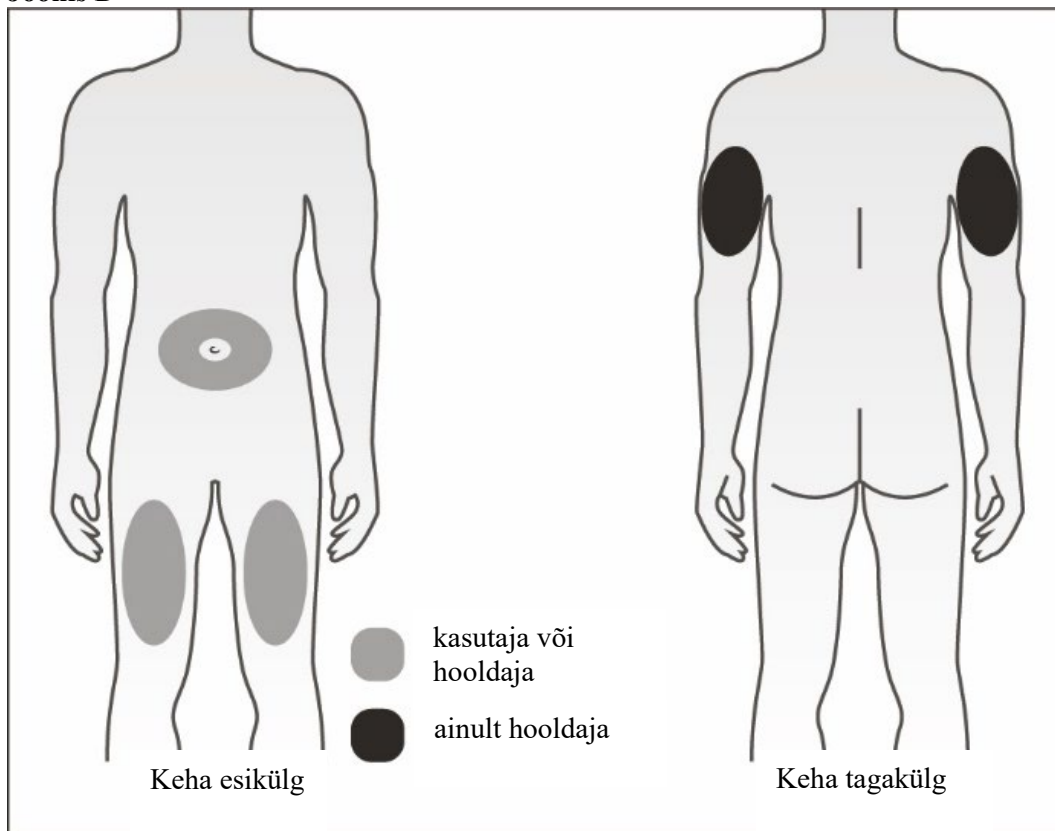
Samm 3. Peske käed puhtaks

- Peske käsi seebi ja veega.

Samm 4. Valige ja valmistage ette süstekoht

- Soovitavad süstekohad on reite ees- ja keskosa ning alakõht allpool naba (süstekoht ei tohi olla viie sentimeetri ulatuses ümber naba). (Vt joonis D)
- Kui ravimit süstib hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre väliskülge (vt joonis D).

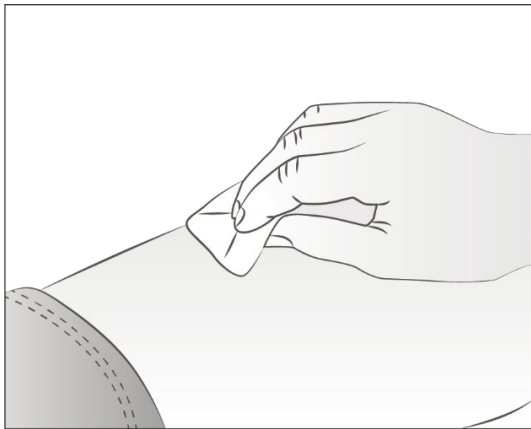
Joonis D



- Iga kord tuleb süstimiseks kasutada erinevat kohta, mis jääb vähemalt kolme sentimeetri kaugusele eelmisest süstekohast.

- Ärge süstige piirkondadesse, mille vastu võib hõõruda vöö või püsirihm. Ärge süstige sünnimärkide, armide, verevalumite piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või ei ole terve.
- Puhastage valitud süstekoht alkoholipadjakesega (vt **joonis E**), et vähendada infektsiooniohtu.

Joonis E

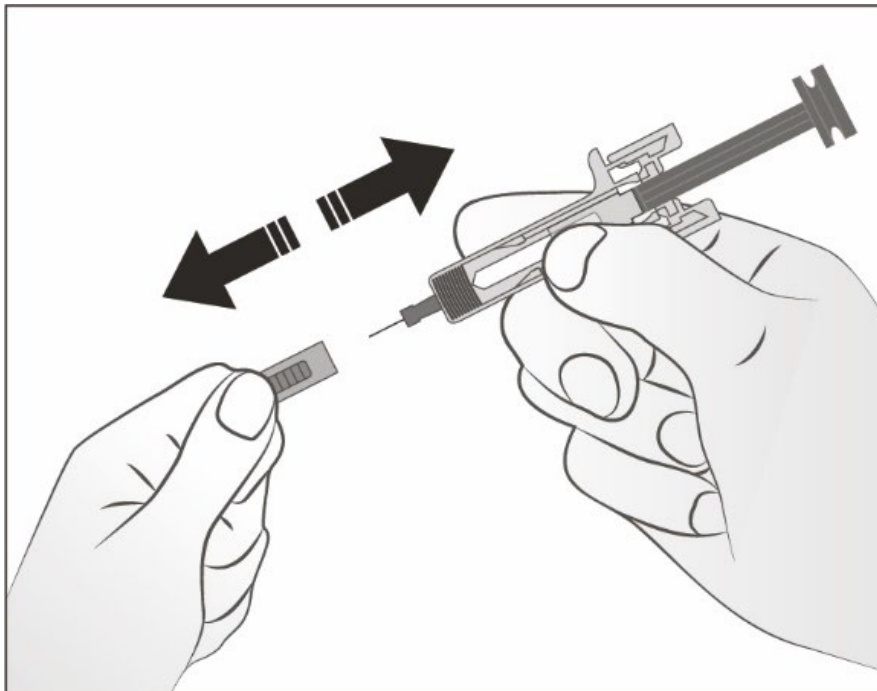


- Laske nahal kuivada ligikaudu 10 sekundit.
- Veenduge, et te ei puuduta puhastatud ala enne süstimist. Ärge kuivatage puhastatud piirkonda ventilaatori juures ega puhuge seda kuivaks.

Samm 5. Eemaldage nõelakate

- Ärge hoidke nõelakatte eemaldamise ajal kinni süstli kolvist.
- Hoidke ühe käega kinni süstli nõelakaitsest ja tõmmake teise käega ära nõelakate (vt **joonis F**). Kui te ei saa nõelakatet eemaldada, paluge abi hooldajalt või võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

Joonis F



- Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu ükskõik millist pinda.
- Võite märgata nõela otsas vedelikutilka. See on normaalne.
- Visake nõelakate torkekindlasse mahutisse või teravate esemete mahutisse.

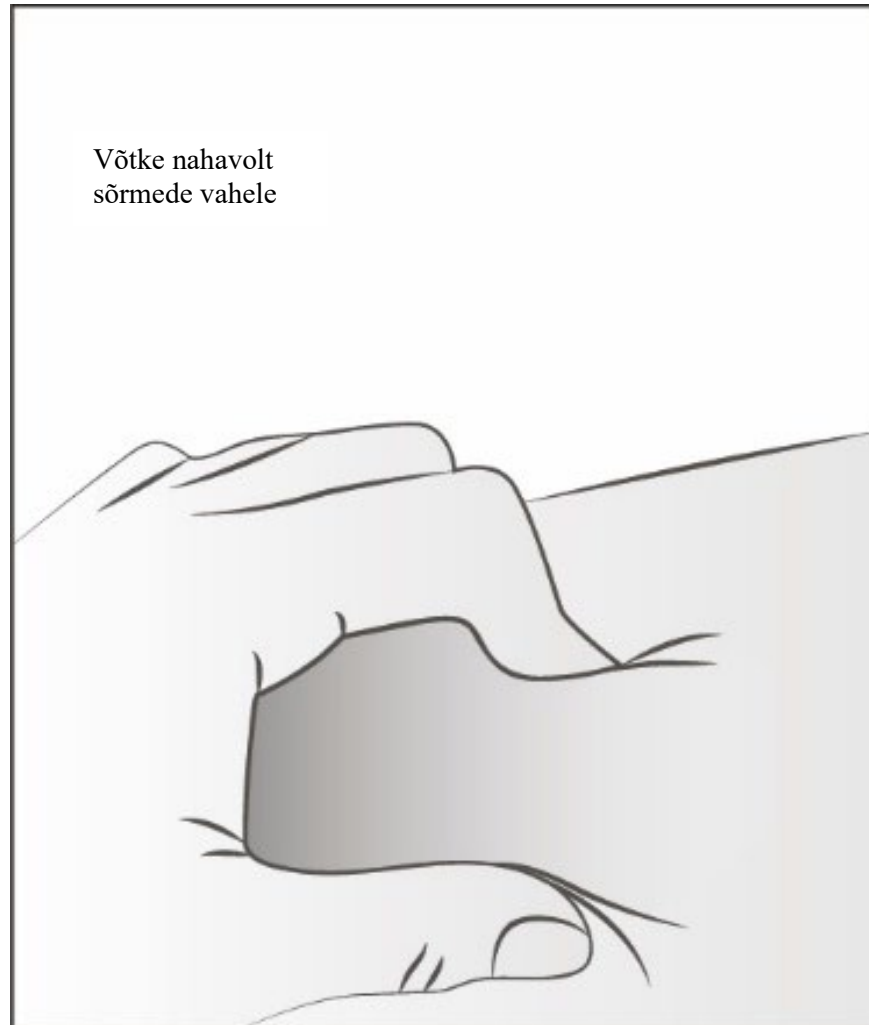
MÄRKUS: Pärast nõelakatte eemaldamist tuleb süstlit kasutada kohe.

- Kui seda ei kasutata 5 minuti jooksul pärast katte eemaldamist, tuleb süstel visata torkekindlasse mahutisse või teravate esemete mahutisse ja kasutada uut süstlit. Kui nõelakate eemaldatakse rohkem kui 5 minutit enne süstimist, võib süsti tegemine olla raskendatud, sest ravim võib kuivada ja nõela ummistada.
- Pärast eemaldamist ärge kunagi nõelakatet tagasi asetage.

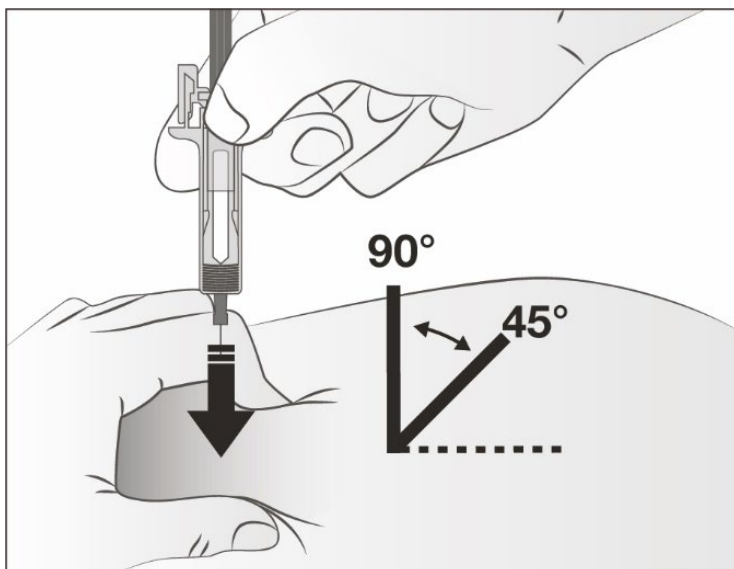
Samm 6. Ravimi süstimine

- Hoidke süstlit mugavalt käes.
- Et tagada nõela õige torkamine naha alla, võtke puhastatud süstekohas vaba käe sõrmede vahele nahavolt (**vt joonis G**). Nahavolti süstimine on vajalik selleks, et tagada ravimi süstimine naha alla (rasvkoesse), mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib valmistada ebamugavust.

Joonis G



Joonis H

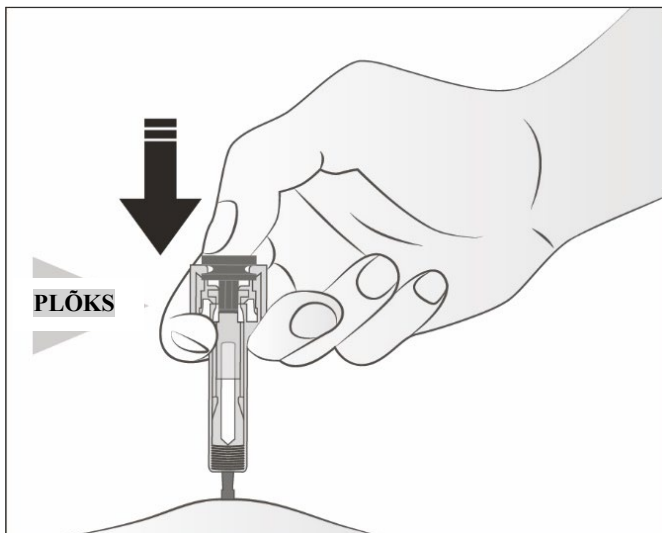


- Torgake nõel kiire ja kindla liigutusega üleni nahavolti 45° kuni 90° nurga all (vt **joonis H**).
- Ärge hoidke kinni kolvist ega vajutage seda nõela naha sisse torkamise ajal.

Tähtis on valida õige nurk, et tagada ravimi manustamine naha alla (rasvkoesse), vastasel korral võib süstimine olla valus ning ravim ei pruugi toimida.

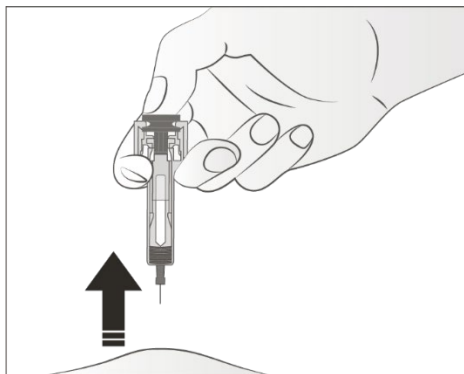
- Seejärel ärge süstlit liigutage ja vabastage nahavolt.
- Süstige aeglaselt kogu ravim, vajutades ettevaatlikult kolvi lõpuni alla, kuni tunnete ja kuulete „plõksu“ (vt **joonis I**).
- Kolvi peab lõpuni alla vajutama selleks, et tagada kogu ravimiannuse manustamine ja nõelakaitse vabanemine. Kui kolbi ei vajutata lõpuni, ei liigu nõelakaitse pärast nõela naha seest eemaldamist üle nõela. Kui nõelakaitse ei liigu üle nõela, siis tegutsege ettevaatlikult ja asetage süstal torkekindlasse mahutisse, et vältida nõelatorget.

Joonis I



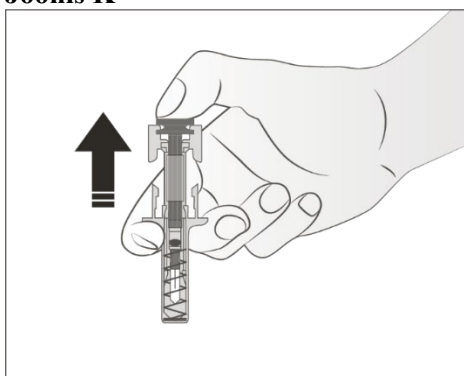
- Pärast kolvi lõpuni vajutamist hoidke sõrme kolvil ja veenduge enne nõela naha seest eemaldamist, et kogu ravim on süstitud.
- Hoidke sõrme alla vajutatud kolvil ka siis, kui eemaldate nõela naha seest sama nurga all nagu see sisestati (vt **joonis J**).
- Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, tuleb süstel visata torkekindlasse mahutisse ja kasutada uut süstlit (alustades uuesti sammust 2). Kui teil esineb siiski raskusi, pidage nõu oma tervishoiutöötajaga.

Joonis J



- Kui nõel on täielikult naha seest eemaldatud, võite kolvi vabastada, mis võimaldab nõelakaitasel liikuda üle nõela (vt **joonis K**).

Joonis K

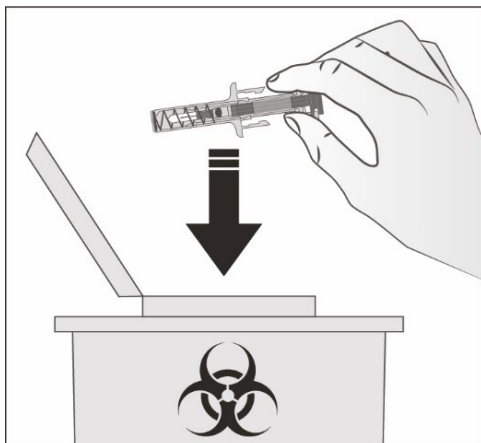


- Kui süstekohta ilmuvad veretilgad, võite suruda ligikaudu 10 sekundiks süstekohale vati- või marlitampooni.
- Ärge süstekohta hõõruge.
- Pange kirja süstimise kuupäev, kellaeg ja kehapiirkond, kuhu te süstisite. Abi võib olla ka süstimist puudutavate küsimuste või probleemide kirjapanekust, et saaksite nendest rääkida oma tervishoiutöötajaga.

Samm 7. Süstli hävitamine

- Ärge püüdke süstlit uuesti kattega sulgeda.
- Visake kasutatud süstlid minema torkekindlasse mahutisse või teravate esemete mahutisse. Küsige tervishoiutöötajalt või apteekrilt teavet selle kohta, kust saada teravate esemete mahutit või muud tüüpi torkekindlat mahutit, et kasutatud süstlid saaksid ohutult hävitatud (vt **joonis L**).

Joonis L



Küsi oma tervishoiutöötajalt juhiseid selle kohta, kuidas on õige kasutatud süstlid hävitada. Selle kohta võivad kehtida kohalikud või riiklikud nõuded.

Ärge visake kasutatud süstleid või torkekindlat mahutit majapidamisjäätmete hulka ning ärge neid taaskasutage.

- Täitunud mahuti visake minema vastavalt tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhistele.
- Hoidke torkekindlat mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ülitundlikkusreaktsioonidega (mille raskeid vorme nimetatakse anafülaksiaks) seotud nõuanded patsiendile

Kui teil tekivad Tuyory süstimise ajal või järgselt sellised sümptomid nagu (kuid mitte ainult) nahalööve, sügelus, külmavärinad, näo, huulte, keele või kõri turse, valu rinnus, vilisev hingamine, hingamis- või neelamisraskus, pearinglus või minestustunne, vajate otsekohe erakorralist arstiabi.

Nõuanded patsiendile infektsioonide varajase avastamise ja ravi kohta, et vähendada tõsise infektsiooni tekkeriski

Pöörake tähelepanu esimestele infektsiooninähtudele, nagu:

- üldised valud, palavik, külmavärinad
- köha, ebamugavus-/pigistustunne rindkeres, õhupuudus
- naha või liigesepiirkonna punetus, kuumatunne, ebatavaline paistetus
- kõhuvalu/kõhupiirkonna hellus ja/või sooletegevuse muutused

Kui arvate, et teil on tekkinud infektsioon, helistage oma arstile ja pöörduge viivitamatult arstiabi saamiseks.

Kui teil on ükskõik milliseid muresid või küsimusi seoses süstliga, pöörduge abi küsimiseks oma tervishoiutöötaja või apteekri poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tuyory 162 mg süstelahus pen-süstlis totsilizumab (*tocilizumabum*)

▼ 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 kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele antakse teile **patsiendikaart**, mis sisaldab olulist ohutusteavet, millest peab olema teadlik enne Tuyory'ga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tuyory kasutamist
3. Kuidas Tuyory't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tuyory't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tuyory ja milleks seda kasutatakse

Tuyory 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. Tuyory't kasutatakse:

- **mõõduka kuni raske aktiivse reumatoidartriidi (RA)**, mis on autoimmuunhaigus, **raviks täiskasvanutel**, kui eelnevalt kasutatud ravimid ei olnud piisavalt tõhusad.
- **raske, aktiivse ja progresseeruva reumatoidartriidi (RA) raviks täiskasvanutel**, kes on eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga.

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

Tuyory't kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid Tuyory't võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (*giant cell arteritis, GCA*) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks**. Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verrega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

Tuyory võib vähendada pea, kaela ja käte arterite ja veenide valu ja turset.

GCA raviks kasutatakse sageli steroidideks nimetatud ravimeid. Need on tavaliselt tõhusad, kuid suurte annuste pikaajaline kasutamine võib põhjustada kõrvaltoimeid. Steroidi annuse vähendamine võib samuti viia GCA ägenemise tekkeni. Tuyory lisamine raviskeemi tähendab, et steroide saab kasutada lühemat aega, hoides GCA siiski kontrolli all.

- **aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga (sJIA) 12-aastaste ja vanemate laste ning noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset, samuti palavikku ja löövet.

Tuyory't kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **aktiivse poliartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) 12-aastaste ja vanemate laste ning noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

Tuyory't kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne Tuyory kasutamist

Tuyory't ei tohi kasutada

- kui teie või lapseas patsient, kelle eest te hoolt kannate, olete totalsilizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või lapseas patsiendil, kelle eest te hoolt kannate, on äge raskelt kulgev infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge Tuyory't kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tuyory kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte, keele, nääri või naha sügelus, nõgestõbi või lööve, süstimise ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.**
- Kui teil on pärast Tuyory manustamist tekkinud mis tahes allergilise reaktsiooni sümptomid, siis ärge manustage järgmist annust enne, kui olete teavitanud oma arsti JA arst on öelnud, et manustaksite järgmise annuse.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te tunnete ennast halvasti, **rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Tuyory toimetel võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suurendada risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne Tuyory'ga ravi alustamist. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal või järgselt tuberkuloosi sümptomid (püsiv köha, kaalulangus, loidus, väike palavik) või ükskõik millised muud infektsiooninähtud.
- Kui teil on kunagi olnud **soolehaavand** või **divertikuliit**, rääkige sellest oma arstile. Sümptomiteks on kõhuvalu ja ebaselge põhjusega sooletegevuse muutused koos palavikuga.
- Kui te põete **maksahaigust**, rääkige sellest oma arstile. Enne Tuyory kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.

- **Kui patsienti on hiljuti vaksineeritud** või on vaksineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne ravi alustamist Tuyory'ga peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaktsinatsioonid. Ravi ajal Tuyory'ga ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tuyory't manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südame-veresoonkonna haiguste riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja Tuyory saamise ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tuyory manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

Tuyory pen-süstlit ei soovitata kasutada alla 12-aastastel lastel. Tuyory't ei tohi manustada sJIA-ga lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroomi** (teatud vererakkude aktiveerumine ja kontrollimatu vohamine), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tuyory't manustada.

Muud ravimid ja Tuyory

Teatage oma arstile, kui teie (või teie laps, kui tema on patsient) kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite puhul.

Tuyory võib mõjutada mõnede ravimite toimet ning nende annus võib vajada kohandamist. Kui teie poolt kasutatavad ravimid sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, **teavitage sellest oma arsti**:

- metüülprednisoloon, deksametasoon, mis on põletikuvastased ravimid
- simvastatiin või atorvastatiin, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt amlodipiin), mida kasutatakse kõrgvererõhutõve raviks
- teofülliin, mida kasutatakse astma raviks
- varfariin või fenprokumoon, mida kasutatakse vere vedeldamiseks
- fenütoin, mida kasutatakse krampide raviks
- tsüklosporiin, mida kasutatakse immuunsüsteemi pärssimiseks elundisiirdamise ajal
- bensodiasepiinid (nt temasepaam), mida kasutatakse ärevuse leevendamiseks

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tuyory't kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tuyory't ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage nõu oma arstiga.

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

Lõpetage rinnaga toitmine, kui teile on plaanis manustada Tuyory't ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tuyory eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tuyory sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,27 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes 162 mg/0,9 ml pen-süstlis, mis vastab 0,2 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil või teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tuyory't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Ravi määrab ja alustab RA, sJIA, pJIA või GCA diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Soovitav annus

RA või GCA-ga täiskasvanutele mõeldud annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

Kasutamine sJIA-ga noorukitel (12-aastased ja vanemad)

Tuyory tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord iga 2 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord nädalas.

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

Kasutamine pJIA-ga noorukitel (12-aastased ja vanemad)

Tuyory tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord iga 3 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: annus on 162 mg (1 pen-süstli sisu) üks kord iga 2 nädala järel.

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

Tuyory't manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena. Alguses võib Tuyory't süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite Tuyory't ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Tuyory't ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida Tuyory't patsientidele, kes ei saa seda endale ise süstida, näiteks lastel.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mille värvus ei ole värvitu kuni kollakas või kui pen-süstli mõni osa tundub olevat kahjustatud.

Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama **3 minuti** jooksul (vt pakendi infolehe lõik 5)

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või noorukieas patsiendi, kelle eest te hoolt kannate, süstimise kohta. Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.

Kui te kasutate Tuyory't rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tuyory't manustatakse ühest pen-süstlist, on ebatõenäoline, et saate liiga palju ravimit. Ent kui te olete selle pärast mures, rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kui RA või GCA-ga täiskasvanu või sJIA-ga nooruk jätab või unustab annuse manustamata

Väga tähtis on Tuyory't kasutada täpselt arsti juhiste järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui iganädalase annuse manustamine ununeb 7 päeva jooksul, manustage annus järgmisel ettenähtud ravipäeval.
- Kui üle nädala manustatava annuse süstimine hilineb kuni 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.

- Kui iganädalase või üle nädala manustatava annuse süstimine hilineb rohkem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal Tuyory't süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga nooruk jätab või unustab annuse manustamata

Väga tähtis on Tuyory't kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui annuse süstimine hilineb vähem kui 7 päeva, süstige annus niipea kui meelde tuleb ja manustage järgmine annus selleks ettenähtud ajal.
- Kui annuse süstimine hilineb rohkem kui 7 päeva või te ei ole kindel, millal Tuyory't süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate Tuyory kasutamise

Te ei tohi Tuyory kasutamist lõpetada ilma, et oleksite seda kõigepealt arutanud oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast Tuyory viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Järgmiste kõrvaltoimete tekkimisel pöörduge otsekohe arsti poole.

Neid esineb sageli: võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus;
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse.

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad;
- suu- või nahavillid;
- kõhuvalu.

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid:

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

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

Teiste võimalike kõrvaltoimete loetelu

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda rohkem kui ühel inimesel 10-st

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia);

- vöötohatis (*herpes zoster*);
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid;
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega;
- lööve ja sügelus, nõgestõbi;
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid;
- silmapõletik (konjunktiviit);
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk;
- suuhaavand, kõhuvalu;
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus;
- köha, õhupuudus;
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenia, leukopeenia);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaeensüümide aktiivsuse suurenemine);
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid;
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

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

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

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

Väga harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10 000-st

- vereanalüüsides madal vere valge- ja punaliblede ning vereliistakute arv;
- maksapuudulikkus.

Kõrvaltoimed sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel

sJIA või pJIA-ga lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed on üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Mõningaid kõrvaltoimeid täheldatakse sagedamini lastel ja noorukitel: nina- ja neelupõletik, peavalu, iiveldus ja väiksem vere valgeliblede arv.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tuyory't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab vöörosakesi, mis ei ole värvitu kuni kollakas või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlit ei tohi loksutada. Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama **3 minuti** jooksul, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korgi eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse mahutisse ja kasutama uut pen-süstlit.

Kui sinist värvi indikaator pärast pen-süstli vastu nahka surumist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse mahutisse. **Ärge** proovige seda pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile.

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 Tuyory sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks pen-süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinmonovesinikkloriidmonohüdraat, valiin, metioniin, polüsorbaat 80 (E433), kontsentreeritud fosforhape (pH reguleerimiseks), naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ja süstevesi (vt lõik 2 „Tuyory sisaldab polüsorbaati“).

Kuidas Tuyory välja näeb ja pakendi sisu

Tuyory on süstelahus. Lahus on värvitu kuni kergelt kollakas.

Tuyory on saadaval 0,9 ml pen-süstlina, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust.

Igas pakendis on 4 pen-süstlit ja mitmikpakendis on 12 (3 pakendit 4 pen-süstliga) pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

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

Richter Gedeon Eesti filiaal
Tel: +372 608 5301
E-post: richter.ee@gedeonrichter.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Üksikasjalik ja ajakohastatud teave selle ravimi kohta ning kõige uuemad heaks kiidetud patsiendi teabematerjalid on kättesaadavad, kui skaneerite nutitelefoni allolevat või väliskarbil toodud QR-koodi. Sama teave on kättesaadav ka veebilehelt:

www.tuyoryinfo.com

Lisatav QR-kood

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

Mida peab teadma Tuyory pen-süstli ohutuks kasutamiseks.

Lugege ja järgige Tuyory pen-süstliga kaasasolevaid kasutusjuhiseid enne selle kasutama hakkamist ja iga kord, kui te ostate retseptiga välja uue koguse ravimit. Enne, kui te kasutate Tuyory pen-süstlit esimest korda, paluge oma arstil endale näidata, kuidas seda õigesti kasutada.

Tähtis: säilitage kasutamata pen-süstleid originaalpakendis külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. **Mitte lasta külmuda.**

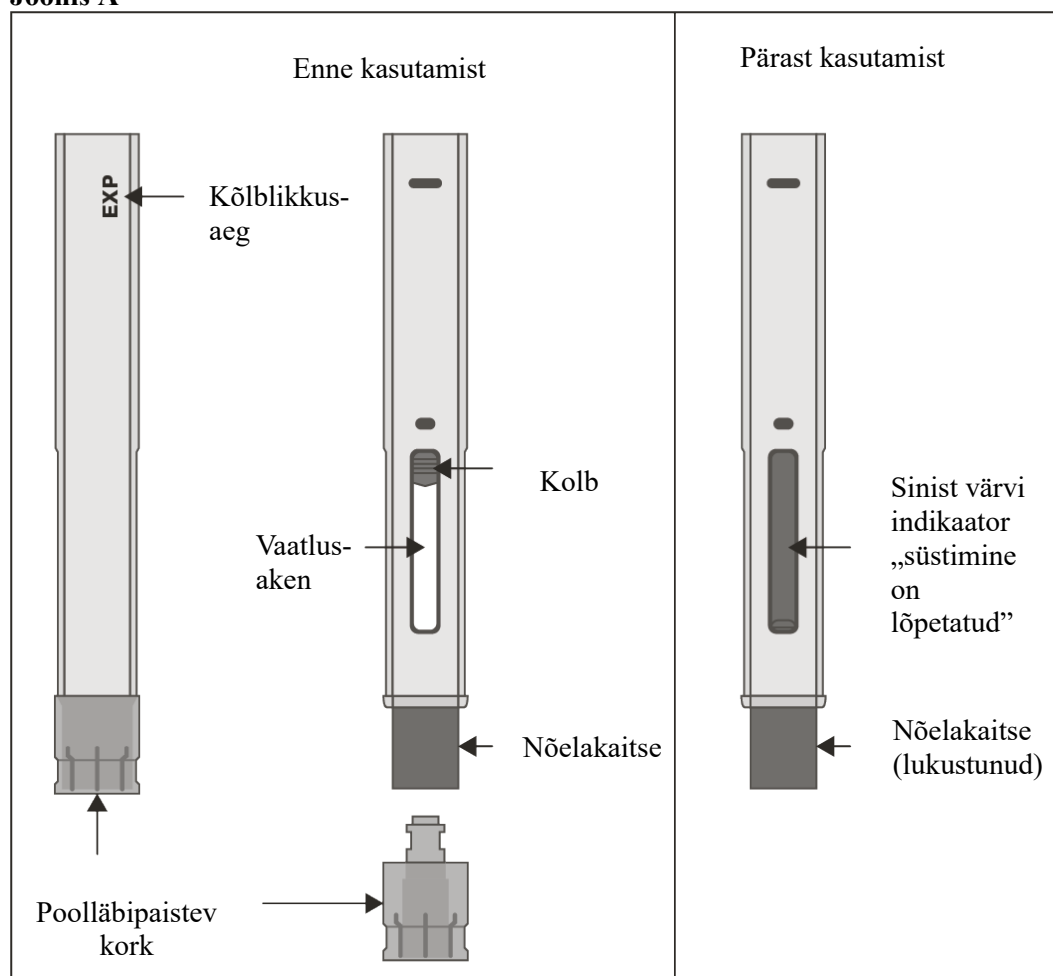
Pärast külmkapist väljavõtmist võib pen-süstlit hoida kuni 2 nädalat temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida pen-süstlit alati karbis, vee, niiskuse, tolmu ja kuumuse eest kaitstult.

- Ärge eemaldage pen-süstli korki enne, kui te olete valmis Tuyory't süstima.
- Ärge võtke pen-süstlit mitte kunagi koost lahti.
- Ärge kasutage sama pen-süstlit uuesti.
- Ärge süstige ennast pen-süstliga läbi riiete.
- Ärge jätke pen-süstlit järelevalveta.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Tuyory pen-süstli osad (vt joonis A).

Joonis A

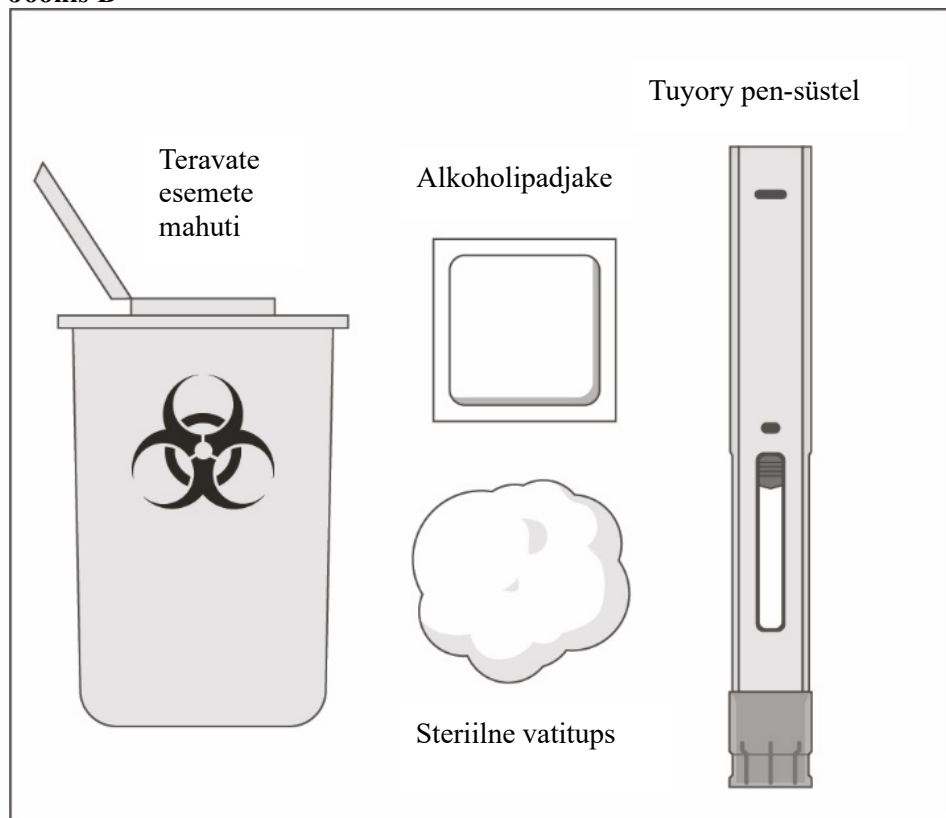


Süstimiseks Tuyory pen-süstliga on vajalikud järgmised vahendid (vt joonis B)

- 1 Tuyory pen-süstel
- 1 alkoholipadjake
- 1 steriilne marli- või vatitups

- 1 torkekindel mahuti või teravate esemete mahuti pen-süstli korgi ja kasutatud pen-süstli ohutuks hävitamiseks (vt **samm 4 „Pen-süstli hävitamine“**)

Joonis B

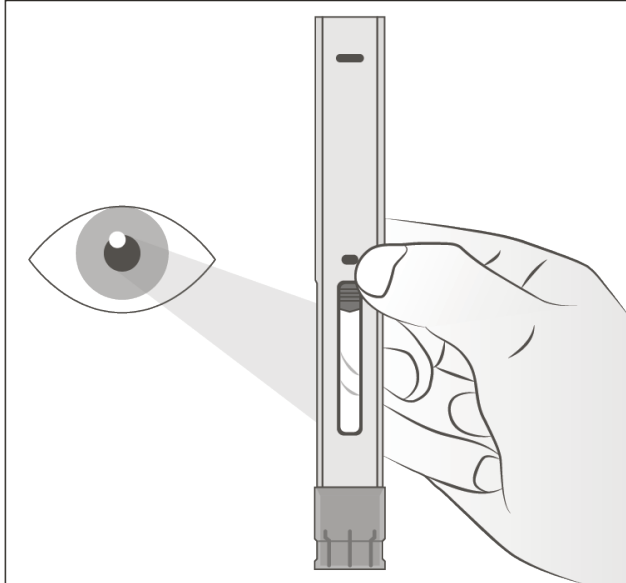


Samm 1. Tuyory süstimiseks ettevalmistumine

Leidke endale mugav koht koos puhta ja sileda tööpinnaga.

- Võtke pen-süstlit sisaldav karp külmkapist välja.
- Kui te avate karbi esimest korda, siis veenduge, et karbi turvakleebis oleks terve. **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui karp näib olevat juba avatud.
- Kontrollige, et pen-süstli karp ei oleks kahjustatud. **Ärge** kasutage Tuyory pen-süstlit, kui karp näib olevat kahjustatud.
- **Kontrollige pen-süstli karbil olevat kõlblikkusaega. Ärge** kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud, sest see ei pruugi olla ohutu.
- Avage karp ja võtke 1 ühekordseks kasutamiseks mõeldud Tuyory pen-süstel karbist välja.
- Pange kõik ülejäänud pen-süstlid koos karbiga tagasi külmkappi.
- **Kontrollige Tuyory pen-süstlil olevat kõlblikkusaega (vt joonis A). Ärge** kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud, sest see ei pruugi olla ohutu. Kui kõlblikkusaeg on möödunud, visake pen-süstel ohutuks hävitamiseks teravate esemete mahutisse ja võtke uus pen-süstel.
- **Kontrollige pen-süstlit ja veenduge, et see ei oleks kahjustatud.** Ärge kasutage pen-süstlit, kui see näib olevat kahjustatud või kui te lasksite pen-süstlil kogemata maha kukkuda.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui selle kork puudub või ei ole turvaliselt kinni.
- Asetage pen-süstel puhtale ja siledale pinnale ning laske sellel 45 minutit soojeneda, et pen-süstel saavutaks toatemperatuuri. Kui pen-süstel ei ole toatemperatuurini soojenenud, võib süstimine tunduda ebamugav ja süstimine võib võtta kauem aega.
- **Ärge** püüdke soojenemisprotsessi kuidagi kiirendada, nagu pen-süstli asetamine mikrolaineahju või sooja vette.
- **Ärge** asetage pen-süstlit soojenemiseks otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge eemaldage korki ajal, mil te lasete Tuyory pen-süstlil toatemperatuurini soojeneda.**
- Hoidke Tuyory pen-süstlit korgiga allapoole (vt **joonis C**).

Joonis C



- Vaadake läbi läbipaistva vaatlusakna. Kontrollige Tuyory pen-süstlis olevat vedelikku (**vt joonis C**). See peab olema selge ja värvitu kuni kergelt kollakas. **Ärge** süstige Tuyory't, kui vedelik on hägune, muutunud värvusega või kui selles on tükikesed või nähtavad osakesed, sest see ei pruugi olla ohutu. Visake pen-süstel ohutuks hävitamiseks teravate esemete mahutisse ja võtke uus pen-süstel.
- Peske käed vee ja seebiga hoolikalt puhtaks.

Samm 2. Süstekoha valimine ja ettevalmistamine

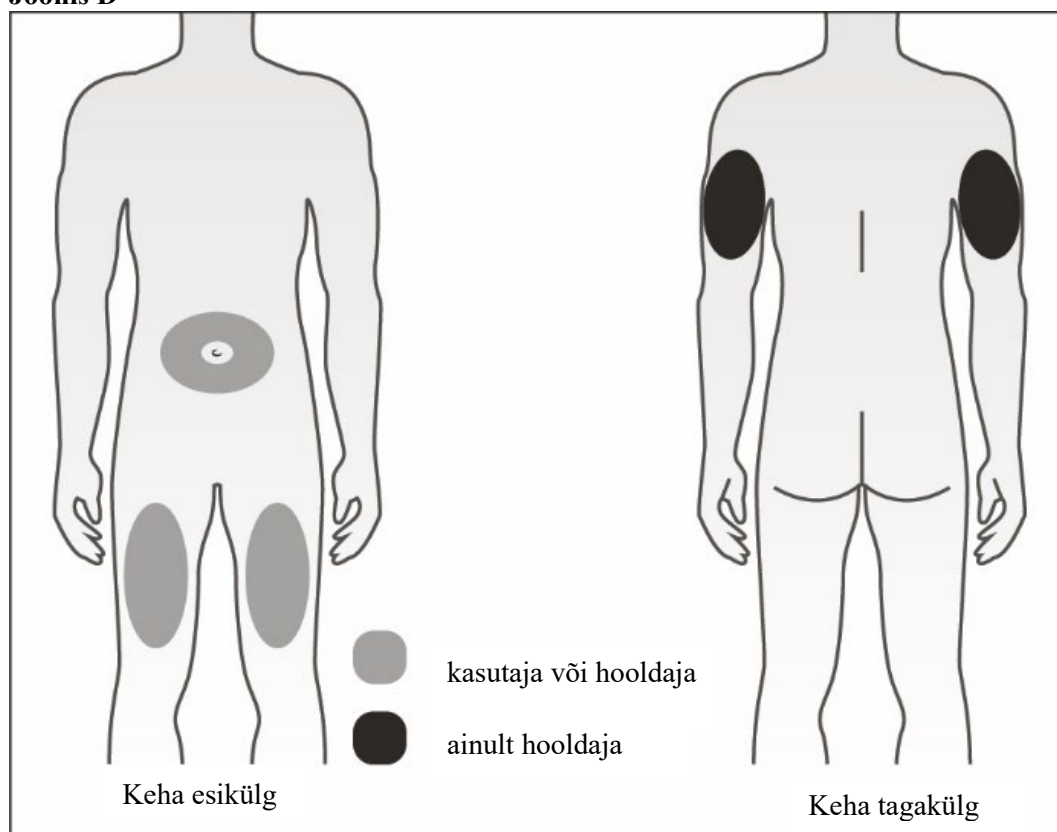
Valige süsteukoht

- Soovitavad süstekohad on reite eespind ning kõht, välja arvatud 5 cm suurune piirkond ümber naba (**vt joonis D**).
- Kui ravimit süstib hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre väliskülge. Ärge püüdke ravimit ise endale õlavarde süstida (**vt joonis D**).

Vahetage süstekohti

- Valige igaks süsteks erinev süsteukoht, mis on vähemalt 2,5 cm kaugusel eelmisest süstekohast.
- Ärge süstige sünnimärkide, armide, verevalumite piirkonda või kohtadesse, kus nahk on hell, punetav, kõva või ei ole terve.

Joonis D



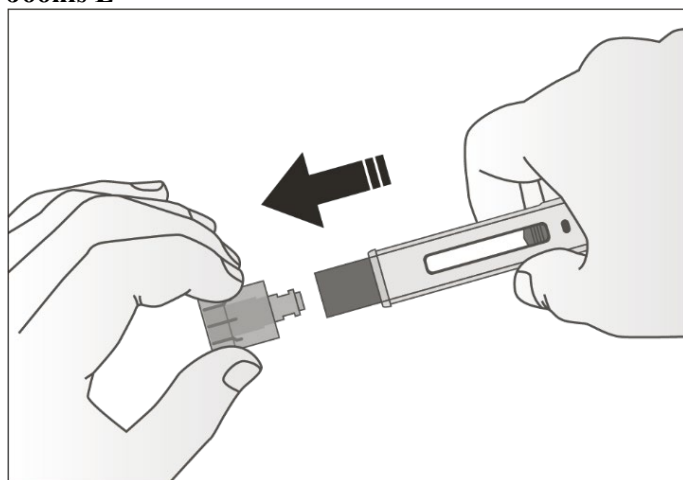
Valmistage süstekoht ette

- Puhastage süstekoht ringjate liigutustega alkoholipadjakesega ja laske nahal õhu käes ära kuivada, et vähendada infektsiooniohtu. **Ärge** puudutage enne süstimist enam süstimiskohta.
- **Ärge** kuivatage puhastatud piirkonda ventilaatoriga ega puhudes.

Samm 3. Tüyory süstimine

- Hoidke Tüyory pen-süstlist ühe käega kindlalt kinni. Võtke teise käega kinni korgist (**vt joonis E**).
- **Ärge** korki keerake. Tõmmake see otsesuunas pen-süstlilt ära.
- Kui teil ei õnnestu korki eemaldada, paluge oma hooldajal end aidata või võtke ühendust oma tervishoiutöötajaga.

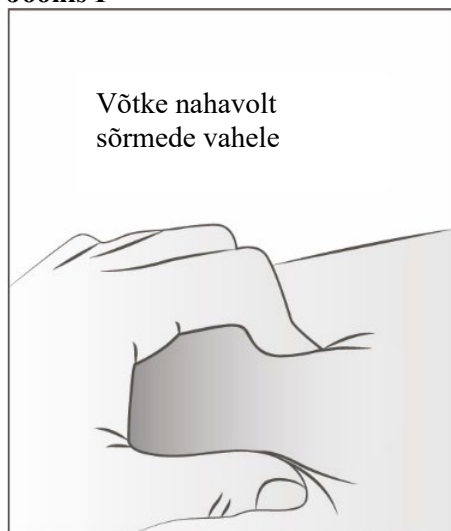
Joonis E



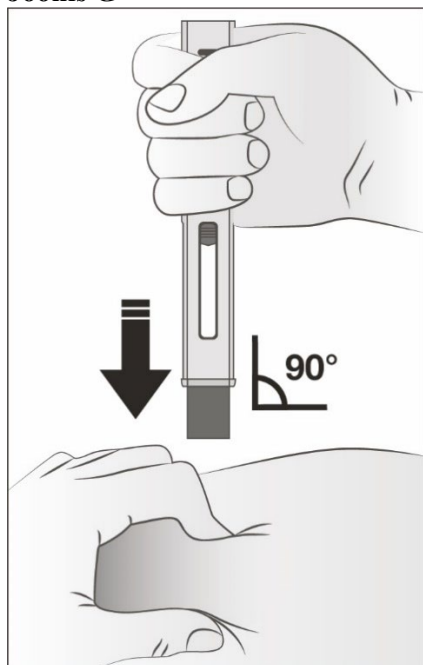
Oluline: Ärge puudutage nõelakaitset, mis paikneb pen-süstli otsas (see on koht, kust nõel välja tuleb) (vt joonis A).

- Visake kork teravate esemete mahutisse.
- Pärast korki eemaldamist on pen-süstel valmis kasutamiseks. Kui pen-süstlit ei kasutata 3 minuti jooksul pärast korki eemaldamist, tuleb see visata teravate esemete mahutisse ja kasutada uut pen-süstlit.
- Ärge kunagi asetage korki pärast eemaldamist pen-süstlile tagasi.
- Hoidke pen-süstli ülemisest osast mugavalt ühe käega kinni nii, et te näete pen-süstli vaatlusakent.
- Teise käega pigistage puhastatud nahapiirkond õrnalt volti, et ette valmistada kindel süstekoht (vt **joonis F**). Pen-süstel vajab õigeaks aktiveerumiseks kindlat süstekohta.

Joonis F



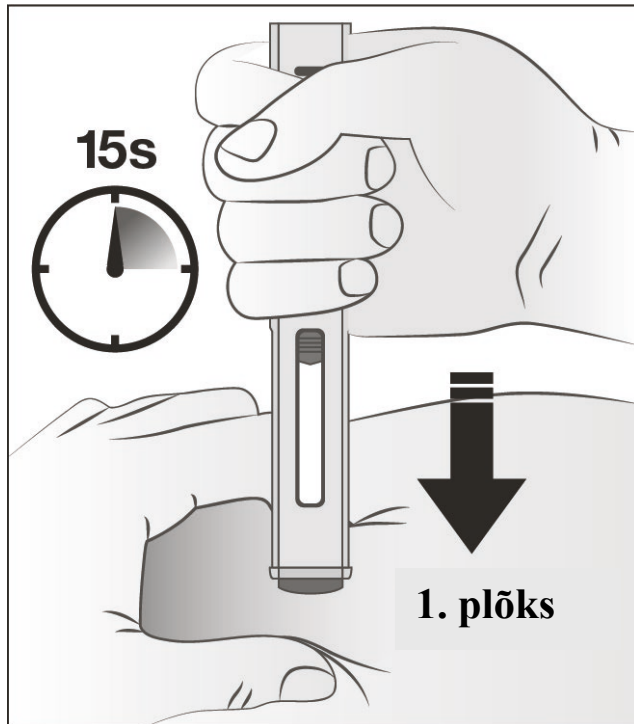
Joonis G



- Naha pigistamine volti on vajalik selleks, et tagada ravimi süstimine naha alla (rasvkoesse), mitte sügavamale (lihasesse). Lihasesse süstimine võib valmistada ebamugavust.
- Asetage pen-süstli nõelakaitse 90-kraadise nurga all vastu nahavolti (vt **joonis G**).
- Tähtis on valida õige nurk, et tagada ravimi manustamine naha alla (rasvkoesse), vastasel korral võib süstimine olla valus ning ravim ei pruugi toimida.

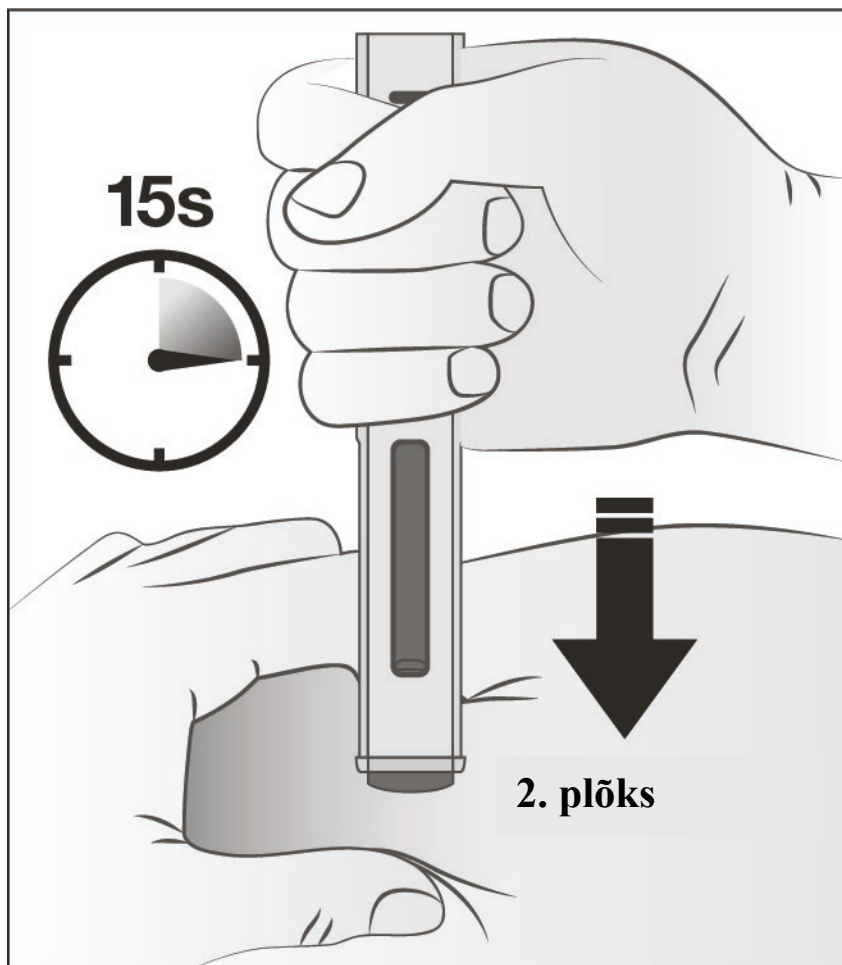
- Süstimise alustamiseks suruge ja hoidke nõelakaitset liikumatult 90-kraadise nurga all vastu nahavolti. Esimene „plõks“ annab märku, et süstimine on alanud (vt **joonis H**).

Joonis H



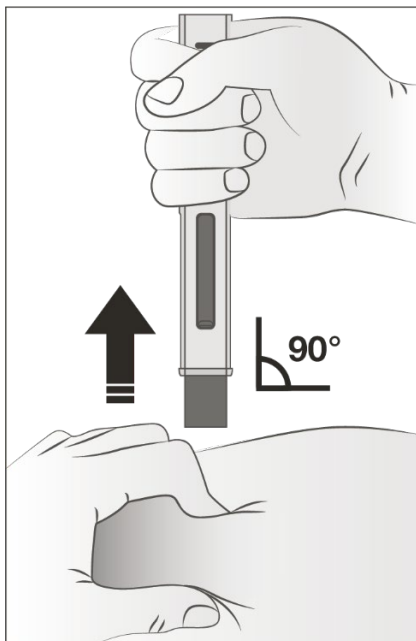
- Hoidke nahavolti jätkuvalt sõrmede vahel, hoides samal ajal pen-süstlit paigal.
- **Ärge** liigutage, kallutage, väänake ega pöörake pen-süstlit süstimise ajal.
- Pärast nõela sisestamist nahka **ei tohi** süstenurka muuta. Nurga muutmisel võib nõel painduda või murduda. Paindunud või murdunud nõel võib kinni või üleni naha alla jääda.
- Hoidke pen-süstlit edasi kindlalt naha vastas paigal, kuni kostub teine „plõks“ ning sinist värvi indikaator liigub ja täidab kogu ulatuses vaatlusakna (vt **joonis I**).
- Enne pen-süstli nahast eemaldamist kontrollige, kas vaatlusaken on sinist värvi indikaatoriga täidetud.
- Eemaldage pen-süstel nahast 90-kraadise nurga all. Ärge pen-süstlit eemaldamise ajal kallutage. (vt **joonis J**).
- Süstimine võib kesta kuni **15 sekundit**.

Joonis I



- Süstimine on nüüd lõpule jõudnud. Nõel on nõelakaitse varjus, mis kaitseb nõelatorkevigastuse eest (vt joonis F).
- Kui vaatlusaken ei ole sinist värvi indikaatoriga täidetud
 - Nõelakaitse ei pruugi olla lukustunud. Ärge katsuge pen-süstli nõelakaitset, sest te võite ennast nõelaga torgata. Kui nõel ei ole nõelakaitsega kaetud, asetage pen-süstel ettevaatlikult teravate esemete mahutisse, et vältida enda vigastamist nõelaga.
 - Te ei pruugi olla saanud Tuyory täisannust. Ärge püüdke pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma tervishoiutöötajale.

Joonis J



Pärast süstimist

- Süstekohas võib esineda vähest veritsust. Te võite suruda süstekohale vati- või marlitupsu.
- **Ärge** hõõruge süste kohta.
- Vajaduse korral võite süstekohale asetada väikese sideme.
- Pange kirja süstimise kuupäev, kellaeg ja kehapiirkond, kuhu te süstisite. Abi võib olla ka süstimist puudutavate küsimuste või probleemide kirjapanekust, et saaksite nendest rääkida oma tervishoiutöötajaga.

Samm 4. Pen-süstli hävitamine

- Tuyory pen-süstlit ei tohi uuesti kasutada.
- Asetage kasutatud pen-süstel oma teravate esemete mahutisse (**vt „Kuidas kasutatud pen-süstlid ära visata?“**)
- **Ärge** pange korki tagasi pen-süstlile.
- **Kui teid süstib teine inimene, siis peab ta samuti olema pen-süstli eemaldamisel ja äraviskamisel ettevaatlik, et vältida juhuslikku nõelatorget ja infektsiooni ülekandumist.**

Kuidas kasutatud pen-süstlid ära visata?

- Asetage kasutatud Tuyory pen-süstel ja kork kohe pärast kasutamist teravate esemete mahutisse (**vt joonis K**).
- **Ärge visake kasutatud pen-süstlit ja korki olmeprügi hulka ning ärge neid taaskasutage.**

Joonis K



- Täitunud mahuti visake minema tervishoiutöötajalt või apteekrilt saadud juhiste kohaselt.
- Hoidke teravate esemete mahutit alati laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoidke Tuyory pen-süstlit ja teravate esemete mahutit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas. Registreerige oma süst

- Pange kirja süstimise kuupäev, kellaag ja kehapiirkond, kuhu te süstisite. Abi võib olla ka süstimist puudutavate küsimuste või probleemide kirjapanekust, et saaksite nendest rääkida oma tervishoiutöötajaga.

Kui teil on küsimusi või probleeme seoses Tuyory pen-süstliga, rääkige oma tervishoiutöötajaga, kes on tuttav Tuyory kasutamisega.