

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

Tyenne 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kontsentraadi iga ml sisaldab 20 mg totsilizumabi*.

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

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

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

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

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

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud juveniilse idiopaatilise polüartriidi (pJIA; reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi eelneval kasutamisel.

Tyenne'i võib kasutada monoterapiana, kui esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaadiga ravi jätkamine on sobimatu.

Tyenne on näidustatud kimäärse antigeeni retseptoriga (CAR) T-rakkude põhjustatud raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) raviks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Kõikidele Tyenne'iga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi ohutuskaart.

Annustamine

Reumatoidartriidiga 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).

- Maksasensüümide aktiivsuse muutused

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

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

Ravi ei ole soovitav alustada eelnevalt tonsilizumabiga mitteravitud 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 Tyenne'i manustamine Kui ANC suureneb > $1 \times 10^9/l$, alustada uuesti Tyenne'i kasutamist annuses 4 mg/kg ja suurendada annust 8 mg/kg-ni, kui see on kliiniliselt näidustatud
ANC < 0,5	Lõpetada Tyenne'i kasutamine

- Madal trombotsüütide arv

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

COVID-19 patsiendid

Soovitav annus COVID-19 raviks on 8 mg/kg ühe 60-minutilise intravenoosse infusioonina patsientidele, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni, vt lõik 5.1. Kui pärast esimest annust kliinilised nähud või sümptomid halvenevad või ei parane, võib manustada ühe Tyenne'i 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).

Tyenne'i ei ole soovitatav manustada COVID-19 patsientidele, kellel on mõni järgmistest laboratoorsetest kõrvalekalletest:

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

Tsütokiinide vabanemise sündroom (cytokine release syndrome, CRS) (täiskasvanud ja lapsed)

Soovitav annustamine tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks on 8 mg/kg patsientidel kehakaaluga ≥ 30 kg või 12 mg/kg patsientidel kehakaaluga < 30 kg, manustatuna 60-minutilise intravenoosse infusioonina. Tyenne'i võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis kortikosteroididega.

Kui pärast esimese annuse manustamist ei täheldata tsütokiinide vabanemise sündroomi nähtude ja sümptomite kliinilist paranemist, võib manustada veel kuni kolm täiendavat Tyenne'i annust. Järgmiste annuste vaheline intervall peab olema vähemalt kaheksa tundi. Annused, mis ületavad infusiooni kohta 800 mg, ei ole tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidele soovitatavad.

Raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsientidel esinevad sageli tsütopeeniad või ALAT või ASAT sisalduse suurenemine kasvajaalase põhihaiguse, varasema lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi või tsütokiinide vabanemise sündroomi tõttu.

Patsientide erigrupid

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Intravenoosse tosilizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud.

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

- Maksasaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Madal trombotsüütide arv

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

Puuduvad piisavad kliinilised andmed, et hinnata totsilizumabi annuse vähendamise mõju süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, kellel on esinenud kõrvalekaldeid laboratoorsete analüüside tulemustes.

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Intravenoosse totsilizumabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole tõestatud.

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

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

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

- Madal trombotsüütide arv

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel ei ole uuritud totalsilizumabi annuse vähendamist laboratoorsete kõrvalekallete tõttu.

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

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel vanuses > 65 aastat ei ole vaja annust muuta.

Neerukahjustus

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. 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 saa anda annustamissoovitusi.

Manustamisviis

Pärast lahjendamist tuleb Tyenne'i reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi, tsütokiinide vabanemise sündroomi ning COVID-19-ga patsientidele manustada veeniinfusiooni teel 1 tunni jooksul.

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi, tsütokiinide vabanemise sündroomi ning COVID-19-ga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg Tyenne'i peab lahjendama lõpliku mahuni 100 ml steriilse mittepürogeense naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega, kasutades aseptilist tehnikat.

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg Tyenne'i peab lahjendama lõpliku mahuni 50 ml steriilse mittepürogeense naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega, kasutades aseptilist tehnikat.

Ravimpreparaadi manustamisele eelneva lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
Ägedad rasked infektsioonid, välja arvatud COVID-19 (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Infektsioonid

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

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

Tuberkuloos

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

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

Viiruste reaktiveerumine

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

Divertikuliidi komplikatsioonid

Totsilizumabi kasutamise ajal on reumatoidartriidiga patsientidel aeg-ajalt kirjeldatud perforatsiooni juhtusid divertikuliidi komplikatsioonidena (vt lõik 4.8). Totsilizumabi 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 totsilizumabiga 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 jäädavalt totsilizumabi kasutamine.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

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

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravist 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 totsilizumabiga 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 totsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 1,5 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist. Ravi ei ole soovitatav reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel, kellel on ravigeelsed ALAT või ASAT väärtused $> 5 \times$ kõrgemad normivahemiku ülempiirist.

Reumatoidartriidi, polüartikulaarse ja süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel tuleb ALAT/ASAT aktiivsust kontrollida iga 4...8 nädala järel esimesel kuuel ravikuul ning seejärel iga 12 nädala järel. Maksa aminotransferaaside aktiivsusel põhinevad annuse muutmise, sealhulgas totsilizumabiga ravi lõpetamise soovitusel vt lõik 4.2. Kui ALAT või ASAT aktiivsus on suurenenud $> 3...5 \times$ üle normivahemiku ülempiiri, mida kinnitab korduv määramine, tuleb ravi totsilizumabiga katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

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

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

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

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel tuleb neutrofiilide ja trombotsüütide arvu kontrollida teise infusiooni ajal ja seejärel kooskõlas hea kliinilise tavaga, vt lõik 4.2.

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.

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning reumatoidartriidiga patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast totsilizumabiga ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kohalikele ravijuhistele.

Neuroloogilised häired

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

Pahaloomulised kasvaja

Reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks. See risk võib suureneeda immunomoduleerivate ravimite kasutamisel.

Vaktsinatsioonid

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

Kardiovaskulaarne risk

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

Kombinatsioon TNF antagonistidega

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

Naatrium

Ravim sisaldab 0,24 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes milliliitris. See on võrdne 0,012%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpävasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Tyenne'i lahjendatakse aga naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahusega. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

COVID-19 patsiendid

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

Infektsioonid

Totsilizumabi ei tohi manustada COVID-19 patsientidele, kellel esineb samaaegselt mõni muu raske aktiivne infektsioon. Tervishoiutöötajad peavad olema ettevaatlikud kaaludes Tyenne'i 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. Hulgigorganpuudulikkus 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 x ULN. COVID-19 patsientidel tuleb ALAT või ASAT aktiivsust jälgida vastavalt kehtivale ravipraktikale.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

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

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

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

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

Totsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb jälgida individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon,

deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, 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

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

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.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

Tabelis 1 ja tabelis 2 on MedDRA organsüsteemi klasside järgi loetletud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud totsilizumabi kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus spontaansete kõrvaltoime teatiste, kirjanduses avaldatud ja mittesekkuvatest uuringuprogrammidest saadud juhtude põhjal. Iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria põhineb järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv

(> 1/10 000 kuni < 1/1000) või väga harv (< 1/10 000). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Reumatoidartriidiga patsiendid

Totsilizumabi ohutusprofiili on uuritud neljas platseebokontrolliga uuringus (uuringud II, III, IV ja V), ühes metotreksaadiga kontrolliga uuringus (uuring I) ja nende uuringute jätkufaasis (vt lõik 5.1).

Neljas uuringus (uuringud II, III, IV ja V) oli topeltpime kontrolliga periood 6 kuud ja ühes uuringus (uuring II) kuni 2 aastat. Topeltpimedates kontrolliga uuringutes said 774 patsienti totsilizumabi annuses 4 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadiga, 1870 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadi või teiste HMRidega ning 288 patsienti said totsilizumabi annuses 8 mg/kg monoterapiana.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioon hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe totsilizumabi annuse kas topeltpimeda kontrollperioodi jooksul või uuringute avatud jätkufaasis. 4009-st selle populatsiooni patsiendist 3577 said ravi vähemalt 6 kuud, 3296 vähemalt ühe aasta, 2806 said ravi vähemalt kaks aastat ja 1222 kolm aastat.

Tabel 1. Kokkuvõte kõrvaltoimetest, mis ilmnedid RA patsientidel, kes said totsilizumabi monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadi või teiste HMRidega topeltpimeda kontrolliga perioodi või turuletulekujärgse kasutamise jooksul

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

Maksa ja sapiteede häired				Ravist tingitud maksakahjustus, hepatiit, ikterus Väga harv: maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid		
Uuringud		Maksa aminotransferaa side aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*		

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

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

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

Infektsioonid

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

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

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Kopsufunktsiooni häirete korral võib suureneda 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 totsilizumabi ravi puhul kirjeldatud seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,26 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Pikaajalise ekspositsiooni

populatsioonis oli seedetrakti perforatsiooni üldine esinemissagedus 0,28 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Seedetrakti perforatsiooni juhtudest teatati totalsilizumabi puhul peamiselt divertikuliidi komplikatsioonidena, sh generaliseerunud mädane peritoniit, seedetrakti alumise osa perforatsioon, fistul ja abstsess.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

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

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

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

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite (nt metotreksaadi) lisamine totalsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist $> 5 \times$ üle normivahemiku ülempiiri täheldati 0,7% totalsilizumabi monoterapiat ja 1,4% totalsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totalsilizumabiga. Topeltpimeda kontrolliga perioodi jooksul oli 8 mg/kg totalsilizumabi + HMRe 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 x üle normivahemiku ülempiiri ja 0,4%-l patsientidest > 2 x üle normivahemiku ülempiiri.

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

Lipiidiiväärtused

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

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

Pahaloomulised kasvaja

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

COVID-19 patsiendid

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	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

Infektsioonid

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

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

Laboratoorsed kõrvalekalded

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

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

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

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

MedDRA organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissagedus		
Infektsioonid ja infestatsioonid		Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	pJIA, sJIA		
	Nasofarüingiit	pJIA, sJIA		
Närvisüsteemi häired				
	Peavalu	pJIA	sJIA	
Seedetrakti häired				
	Iiveldus		pJIA	
	Kõhulahtisus		pJIA, sJIA	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Infusiooniga seotud reaktsioonid		pJIA ¹ , sJIA ²	
Uuringud				
	Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus		pJIA	
	Neutrofiilide arvu langus	sJIA	pJIA	
	Trombotsüütide arvu langus		sJIA	pJIA

	Kolesteroolisisalduse tõus		sJIA	pJIA
--	----------------------------	--	------	------

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Infektsioonid

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

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

Lipiidi väärtused

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

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

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

Infektsioonid

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

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

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

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

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

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

Avatud jätkufaasis tekkis ALAT või ASAT aktiivsuse tõus ≥ 3 x üle normivahemiku ülempiiri vastavalt 12%-l ja 4%-l patsientidest totalsilizumabi rühmas.

Immunoglobuliin G

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

Lipiidi väärtused

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

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

Tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid

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

Immunogeensus

Ravi ajal totalsilizumabiga võivad tekkida totalsilizumabi vastased antikehad. Võib täheldada seost antikehade tekke ja 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 hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

Lapsed

Lastel ei ole üleannustamisjuhtusid täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tyenne on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://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 kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

Reumatoidartriidiga patsiendid

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Uuringus I hinnati 673 patsienti, keda ei olnud kuue kuu jooksul enne randomiseerimist ravitud metotreksaadiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat metotreksaatravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt metotreksaati saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana.

Võrdlusrühmas manustati kord nädalas metotreksaati (annust suurendati kaheksa nädala jooksul 7,5 mg-st maksimaalselt 20 mg-ni nädalas).

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

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

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

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

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

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

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

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

TCZ - tosilizumab

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 tosilizumabi pluss metotreksaadiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

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

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

Tabel 5. Radioloogilised keskmised muutused 52 nädala jooksul uuringus II

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

PBO - platseebo

MTX - metotreksaat

TCZ - tosilizumab

JSN - liigesepilu kitsenemine

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

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

Pärast üheaastast ravi tosilizumabi ja metotreksaadiga ei esinenud 85% patsientidest ($n = 348$) strukturealse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või

vähem, võrreldes 67%-ga platseebo plus metotreksaati saanud patsientidel ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). See jäi püsima pärast kahte raviaastat (83%; $n = 353$). Üheksakümne kolmel protsendil (93%; $n = 271$) patsientidest ei esinenud progresseerumist 52...104. nädalani.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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 plus metotreksaadi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + metotreksaadi rühmas. Totsilizumab 8 mg/kg plus metotreksaadi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

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

Totsilizumab versus adalimumab monoteeraapiana

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoteeraapiat adalimumabi monoteeraapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpea-uuring, osales 326 reumatoidartriidiga patsienti, kes ei talunud metotreksaati või kellel metotreksaadiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud metotreksaadi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi veeniinfusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebo nahaaluse süstina iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi nahaaluse süstina (40 mg) iga 2 nädala järel plus platseebo 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 teisete tulemusnäitajate osas (tabel 6).

Tabel 6. Uuringu VI (WA19924) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) N = 162	TCZ + platseebo (s.c.) N = 163	p-väärtus ^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8, -1,1)		< 0,0001
Teised tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli ravirühmade vahel tasakaalus (totsilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Totsilizumabi rühmas täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane võrreldes tabeliga 1. Totsilizumabi rühmas kirjeldati infektsioone ja infestatsioone suurema esinemissagedusega (48% vs. 42%), tõsiste infektsioonide esinemissageduse osas erinevust ei olnud (3,1%). Mõlema uuringuravi puhul oli laboratoorsete ohutusnäitajate muutuste iseloom sarnane (neutrofiilide ja trombotsüütide arvu langus, ALAT ja ASAT aktiivsuse tõus ning lipiidide sisalduse suurenemine),

kuid muutuse ulatus ja väljendunud kõrvalekallete sagedus olid suuremad totalsilizumabi kui adalimumabi puhul. Neljal (2,5%) totalsilizumabi rühma patsiendil ja kahel (1,2%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 3. või 4. raskusastme neutrofiilide arvu langus. Üheteistkümnel (6,8%) totalsilizumabi rühma patsiendil ja viiel (3,1%) adalimumabi rühma patsiendil tekkis CTC 2. või suurema raskusastme ALAT aktiivsuse suurenemine. Keskmise LDL suurenemine algväärtusest oli 0,64 mmol/l (25 mg/dl) totalsilizumabi rühma patsientide ja 0,19 mmol/l (7 mg/dl) adalimumabi rühma patsientide seas. Totalsilizumabi rühmas täheldatud ohutus oli kooskõlas totalsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning uusi või ootamatuid kõrvaltoimeid ei täheldatud (vt tabel 1).

Varem metotreksaadiga mitteravitud, varajases staadiumis RA

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

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

		TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290	TCZ 8 mg/kg + platseebo N = 292	TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288	Platseebo + MTX N = 287
Esmane tulemusnäitaja					
DAS28 remissioon					
Nädal 24	n (%)	130 (44,8)***	113 (38,7)***	92 (31,9)	43 (15,0)
Põhilised teiseseid tulemusnäitajad					
DAS 28 remissioon					
Nädal 52	n (%)	142 (49,0)***	115 (39,4)	98 (34,0)	56 (19,5)
ACR					
Nädal 24	ACR20, n (%)	216 (74,5)*	205 (70,2)	212 (73,6)	187 (65,2)
	ACR50, n (%)	165 (56,9)**	139 (47,6)	138 (47,9)	124 (43,2)
	ACR70, n (%)	112 (38,6)**	88 (30,1)	100 (34,7)	73 (25,4)
Nädal 52	ACR20, n (%)	195 (67,2)*	184 (63,0)	181 (62,8)	164 (57,1)
	ACR50, n (%)	162 (55,9)**	144 (49,3)	151 (52,4)	117 (40,8)
	ACR70, n (%)	125 (43,1)**	105 (36,0)	107 (37,2)	83 (28,9)
HAQ-DI (kohandatud keskmine muutus ravieelsega võrreldes)					
Nädal 52		-0,81*	-0,67	-0,75	-0,64
Radioloogilised tulemusnäitajad (keskmine muutus ravieelsega võrreldes)					
Nädal 52	mTSS	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

	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
Radioloogilise progressiooni puudumine n (%) (mTSS muutus ravieelsega võrreldes ≤ 0)	226 (83) [‡]	226 (82) [‡]	211 (79)	194 (73)
Uurivad tulemusnäitajad				
Nädal 24: ACR/EULAR Boole'i remissioon, n (%)	47 (18,4) [‡]	38 (14,2)	43 (16,7) [‡]	25 (10,0)
ACR/EULAR indeksipõhine remissioon, n (%)	73 (28,5) [‡]	60 (22,6)	58 (22,6)	41 (16,4)
Nädal 52: ACR/EULAR Boole'i remissioon, n (%)	59 (25,7) [‡]	43 (18,7)	48 (21,1)	34 (15,5)
ACR/EULAR indeksipõhine remissioon, n (%)	83 (36,1) [‡]	69 (30,0)	66 (29,3)	49 (22,4)

mTSS - modifitseeritud Sharpi koguskoor

JSN - Liigesepilu kitsenemine

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

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

COVID-19

Kliiniline efektiivsus

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy, COVID-19 ravi randomiseeritud hindamine) koostöörühma uuring COVID-19 diagnoosiga hospitaliseeritud täiskasvanutel

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

Efektiivsusanalüüsid tehti ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis, kuhu kuulus 4116 patsienti, kellest 2022 randomiseeriti totalsilizumabi + 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%).

Esmase tulemusnäitaja oli aeg surmani 28 päeva jooksul. Totalsilizumabi + 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 totalsilizumabi ja tavaravi rühmades. Riski erinevus oli hinnanguliselt -4,1% (95% CI: -7,0%...-1,3%), mis on kooskõlas esmase analüüsiga. Riskitiheduste suhe uuringu alguses

süsteemseid kortikosteroide saanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas oli 0,79 (95% CI: 0,70...0,89) ja uuringu alguses süsteemseid kortikosteroide mittesaanud patsientide eelnevalt kindlaksmääratud alamrühmas 1,16 (95% CI: 0,91...1,48).

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

Lapsed

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi ravis hinnati 12-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, kahe paralleelse rühmaga uuringus. Uuringusse kaasatud patsientidel oli haigus kestnud kokku vähemalt 6 kuud ning neil esines aktiivne haigus, kuid ei esinenud haiguse ägenemist, mis vajanuks kortikosteroide kasutamist annustes üle 0,5 mg/kg prednisooni ekvivalenti. Ravimi efektiivsust makrofaagide aktivatsiooni sündroomi ravis ei ole uuritud.

Patsiendid (metotreksaadiga ravitud või mitte) randomiseeriti (totalsilizumab:platseebo = 2:1) ühte kahest ravirühmast. 75 patsienti said totalsilizumabi infusioone iga kahe nädala järel annuses 8 mg/kg kehakaalu ≥ 30 kg või 12 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul ning 37 patsienti määrati saama platseebo infusioone iga kahe nädala järel. Patsientidel, kes saavutasid JIA ACR70 ravivastuse, oli lubatud kortikosteroide annuse järk-järguline vähendamine alates kuuendast nädalast. Pärast 12 nädalat või haiguse halvenemise tõttu ravi lõpetamise ajal said patsiendid avatud faasis ravi kehakaalu järgi valitud annusega.

Kliiniline ravivastus

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines 12. nädalal JIA ACR määra (JIA ACR30 ravivastuse) vähemalt 30% paranemine ja puudus palavik (eelneva 7 päeva jooksul ei olnud kehatemperatuuri näit olnud $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$). Selle tulemusnäitaja saavutas kaheksakümmend viis protsenti (64/75) totalsilizumabiga ravitud patsientidest ja 24,3% (9/37) platseebot saanud patsientidest. Need protsendid erinesid väga olulisel määral ($p < 0,0001$).

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

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

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

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

Süsteemsed toimed

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

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

Kortikosteroidi annuse järk-järguline vähendamine

Kortikosteroidi annuse vähendamine oli lubatud JIA ACR70 ravivastuse saavutanud patsientidel. Kortikosteroidi annuse vähendamine vähemalt 20% võrra osutus võimalikuks seitsmeteistkümnel (24%) totalsilizumabiga ravitud patsiendil ja ühel (3%) platseebot saanud patsiendil ning sellele ei järgnenud JIA ACR30 halvenemist või süsteemsete sümptomite teket kuni 12. nädalani ($p = 0,028$). Kortikosteroidide annuse vähendamine jätkus, 44. nädalal oli suukaudsete kortikosteroidide kasutamise lõpetanud 44 patsienti, säilitades samal ajal JIA ACR ravivastused.

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

12. nädalal oli totalsilizumabiga ravitud patsientide protsent, kes saavutasid lapseea 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 ($p < 0,0001$).

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Kliiniline efektiivsus

Totsilizumabi efektiivsust hinnati kolmeosalises uuringus WA19977, kaasa arvatud avatud jätku-uuringus aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lastel. Esimene osa oli 16-nädalane aktiivse totalsilizumabi ravi sissejuhatav periood ($n = 188$), millele järgnes teine osa ehk 24-nädalane randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga periood ($n = 163$) ning millele omakorda järgnes kolmas osa ehk 64-nädalane avatud periood. Esimeses osas said sobivad patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg 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 ACR30 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 metotrekssaadi või kortikosteroidide kasutamise järgi. Iga patsient jätkas uuringu teist osa kuni 40. nädalani või kuni täitis JIA ACR30 haiguse ägenemise kriteeriumid (võrreldes 16. nädalaga) ja oli sobilik saama ravi totalsilizumabiga (esimese osaga samas annuses).

Kliiniline ravivastus

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kellel esines 40. nädalal JIA ACR30 ägenemine võrreldes 16. nädalaga. Haiguse ägenemine tekkis neljakümne kaheksal protsendil (48,1%; 39/81) platseebot saanud patsientidest võrreldes 25,6%-ga (21/82) 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 totalsilizumabi ravile) või kes katkestasid uuringu osalemise. JIA ACR ravivastuste täiendav analüüs, mis hindas 40. nädalal täheldatud andmeid ägenemistest hoolimata,

näitas, et 40. nädalaks oli JIA ACR30 või kõrgema astme ravivastuse saavutanud 95,1% pidevat totsilizumabi ravi saanud patsientidest.

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

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

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

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

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

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

Tabel 10. JIA ACR30 ägenemisega patsientide arv ja osakaal ning JIA ACR30/50/70/90 ravivastusega patsientide osakaal 40. nädalal eelneva bioloogilise ravi järgi (ITT populatsioon – II uuringuosa)

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

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

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Totsilizumabi efektiivsust tsütokiinide vabanemise sündroomi ravis on hinnatud kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude ravimitega (tisagenlekleutseel ja aksikabtagentsiloutseel) hematoloogiliste kasvajat korral läbi viidud kliiniliste uuringute andmete retrospektiivses analüüsis. Hinnatavaid patsiente oli raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi tõttu ravitud totsilizumabi intravenoosse annusega 8 mg/kg (12 mg/kg patsientidel kehakaaluga < 30 kg) koos kortikosteroidide suurte annustega või ilma. Analüüsi kaasati üksnes tsütokiinide vabanemise sündroomi esimene episood. Tisagenlekleutseeli kohordis hõlmas efektiivsuse hindamise populatsioon 28 meest ja 23 naist (kokku 51 patsienti) mediaanvanusega 17 aastat (vahemik 3...68 aastat). Mediaanaeg tsütokiinide vabanemise sündroomi algusest kuni totsilizumabi esimese annuseni oli kolm päeva (vahemik 0...18 päeva). Tsütokiinide vabanemise sündroomi lahenemine oli määratletud kui palaviku ja

vasopressoorse ravi vajaduse puudumine vähemalt 24 tunni vältel. Patsiendid loeti ravile reageerinuteks tsütokiinide vabanemise sündroomi lahenedes 14 päeva jooksul pärast totalsilizumabi esimest annust, kui kasutati maksimaalselt kaks totalsilizumabi annust, ning kui raviks ei kasutatud teisi ravimeid peale totalsilizumabi ja kortikosteroidide. Ravile reageeris 39 patsienti (76,5%; 95% CI: 62,5%...87,2%). Sõltumatus aksikabtagentsiloutseeli põhjustatud tsütokiinide vabanemise sündroomi kohordis, mis hõlmas 15 patsienti (vanuses 9...75 aastat), oli ravile reageerimise määr 53%.

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

COVID-19

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Intravenoosne manustamine

Reumatoidartriidiga patsiendid

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

Järgmised näitajad (proгноositud keskmine $\pm$ SD) saadi 8 mg/kg totalsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: tasakaaluseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\cdot$ µg/ml, minimaalne kontsentratsioon (C_{min}) = $15,9 \pm 13,1$ µg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) = $182 \pm 50,4$ µg/ml. Akumulatsiooni suhe oli AUC ja C_{max} puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. C_{min} puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul 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 totalsilizumabi progноositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi AUC, C_{min} ja C_{max} väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800$ µg $\cdot$ h/ml, $24,4 \pm 17,5$ µg/ml ja $226 \pm 50,3$ µg/ml, mis on suuremad ülalkirjeldatud keskmistest ekspositsiooni väärtustest patsientidel (st kõikide kehakaalu väärtuste puhul). Totsilizumabi annuse-ravivastuse kõver lameneb suurema ekspositsiooni korral, mille tulemuseks on efektiivsuse väiksem suurenemine totalsilizumabi kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks > 800 mg totalsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid totalsilizumabi 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 totalsilizumabi 8 mg/kg infusiooni või kaks infusiooni vähemalt 8-tunnise vahega. Totsilizumabi 8 mg/kg annuse puhul arvutati järgmised näitajad (proгноositud keskmine $\pm$ SD): kontsentratsioonikõvera alune pindala 28 päeva jooksul (AUC_{0...28}) = $18\,312$ (5184) h $\cdot$ µg/ml, kontsentratsioon 28. päeval ($C_{28, päev}$) = $0,934$ (1,93) µg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) = 154 (34,9) µg/ml. Pärast totalsilizumabi kahe 8 mg/kg annuse manustamist 8-tunnise vahega olid AUC_{0...28}, $C_{28, päev}$ ja C_{max} väärtused (proгноositud keskmine $\pm$ SD) vastavalt $42\,240$ (11 520) h $\cdot$ µg/ml, $8,94$ (8,5) µg/ml ja 296 (64,7) µg/ml.

Jaotumine

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

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

Eritumine

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

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

Lineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

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

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

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

Totsilizumabi farmakokineetika määramiseks kasutati andmebaasi populatsioonifarmakokineetilist analüüsi. Andmebaas hõlmas 140 süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsienti, kes said raviks 8 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg), 12 mg/kg intravenoosselt 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 intravenooset manustamist sJIA korral

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

* $\tau = 2$ nädalat intravenoosete raviskeemide puhul

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

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

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid

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

Tabel 12. Prognoositud keskmised $\pm$ SD farmakokineetilised näitajad tasakaalukontsentratsiooni seisundis pärast 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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$183 \pm 42,3$	$168 \pm 24,8$
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$6,55 \pm 7,93$	$1,47 \pm 2,44$
C_{keskmine} ($\mu\text{g/ml}$)	$42,2 \pm 13,4$	$31,6 \pm 7,84$
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,04	1,01
Akumulatsiooni $C_{\min}$	2,22	1,43

Akumulatsiooni C_{keskmine} või AUC_{τ}^*	1,16	1,05
---	------	------

* $\tau = 4$ 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.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel on tosilizumabi poolväärtusaeg kuni 16 päeva kahe kehakaalu kategooria puhul (8 mg/kg kehakaalu ≥ 30 kg või 10 mg/kg kehakaalu < 30 kg puhul) püsikontsentratsiooni seisundis.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

Arginiin
Histidiin
Piimhape
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdrosiid (E524) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Viaali võib hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordsel perioodil kuni 4 nädalat. Viaali tuleb hoida valguse eest kaitstult ja viaal tuleb hävitada, kui seda ei kasutatud 4-nädalase perioodi jooksul.

Lahjendatud ravimpreparaat

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril kuni 30°C pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahuses.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb valmis infusioonilahus kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C ja kuni 8 tundi temperatuuril 30°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida viaalid 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

Tyenne on (bromobutüülkummist) korgiga viaalis (I tüüpi klaas), mis sisaldab 4 ml, 10 ml või 20 ml kontsentraati. Igas pakendis on 1 viaal ja mitmikpakendis on 4 viaali (4 pakendit, igas 1 viaal).

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 ja värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi.

Reumatoidartriidiga patsiendid, tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg ja COVID-19 patsiendid

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentraadi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentraati (0,4 ml/kg) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Kasutamine lastel

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,4 ml/kg**) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,6 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,5 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Tyenne on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA VIIMASE UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://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

Tyenne 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 lahustuvate ja membraaniga seondunud inimese interleukiin-6 retseptorite vastu.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik).

Selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud

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

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

Tyenne on näidustatud aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi (sJIA) raviks 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel. Tyenne'i võib kasutada monoteraapiana (kui esineb metotreksaadi talumatus või ravi metotreksaadiga on sobimatu) või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud juveniilse idiopaatilise polüartriidi (pJIA; reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi eelneval kasutamisel.

Tyenne'i võib manustada monoteraapiana, kui esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaadiga ravi jätkamine on sobimatu.

Tyenne on näidustatud hiidrakulise arteriidi (*Giant Cell Arteritis*, GCA) raviks täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tyenne'i subkutaanset ravimvormi manustatakse ühekordselt kasutatava turvaseadmega 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 Tyenne'i ise süstida ainult juhul, kui arst selle sobivaks hindab ja patsient või lapsevanem/eestkostja nõustub vajaduse korral tehtava meditsiinilise jälgimisega ning on omandanud õige süstimistehnika.

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

Kõikidele Tyenne'iga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi ohutuskaart.

Tuleb hinnata, kas patsient või 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

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas.

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

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

GCA

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas kombinatsioonis vähenevates annustes glükokortikoidraviga. Pärast glükokortikoidide ärajätmist võib Tyenne'i kasutada üksinda. Tyenne 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

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1...3 x kõrgem normivahemiku ülempiirist (ULN)	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava(te) HMRi(de) (RA) või immunomoduleerivate ravimite (GCA) annust.

	Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piires vähendada Tyenne'i manustamise sagedust üle nädala manustatavate süstideni või katkestada Tyenne'i kasutamine kunialaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) väärtuste normaliseerumiseni. Alustada ravi uuesti kord nädalas või üle nädala manustatavate süstidega, nagu kliiniliselt näidustatud.
> 3...5 x ULN	Katkestada Tyenne'i manustamine, kuni väärtused on < 3 x ULN ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1...3 x ULN puhul. Püsiva suurenemise korral > 3 x ULN (kinnitatud korduva määramisega, vt lõik 4.4) lõpetada Tyenne'i kasutamine.
> 5 x ULN	Lõpetada Tyenne'i kasutamine.

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

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt tosilizumabiga mitteravitud 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 Tyenne'i manustamine. Kui ANC suureneb > $1 \times 10^9/l$, alustada uuesti Tyenne'i kasutamist, süstides ravimit üle nädala, ja suurendada manustamise sagedust kord nädalas manustatavate süstideni, kui see on kliiniliselt näidustatud.
ANC < 0,5	Lõpetada Tyenne'i kasutamine.

- Madal trombotsüütide arv

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

RA ja GCA

Unustatud annus

Kui patsient unustab teha Tyenne'i iganädalase nahaaluse süsti 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta unustatud annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsient unustab teha Tyenne'i 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 erigrupid

Eakad

Eakatel patsientidel vanuses > 65 aastat 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. Totalsilizumabi võib kasutada üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga.

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.

Tyenne'i 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.

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (sJIA ja pJIA)

Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava metotreksaadi ja/või teiste ravimite 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 Tyenne'i ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

- Madal neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ⁹ /l)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist
ANC 0,5...1	Katkestada Tyenne'i manustamine Kui ANC suureneb > 1 x 10 ⁹ /l, alustada uuesti Tyenne'i manustamist

ANC < 0,5	Lõpetada Tyenne'i kasutamine sJIA või pJIA korral peab Tyenne'i ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.
-----------	--

- Madal trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /μl)	Tegevus
50...100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust Katkestada Tyenne'i manustamine Kui trombotsüütide arv on > 100 x 10 ³ /μl, alustada uuesti Tyenne manustamist
< 50	Lõpetada Tyenne'i kasutamine. sJIA või pJIA korral peab Tyenne'i ravi laboratoorse kõrvalekalde tõttu katkestamise otsus põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

sJIA või pJIA patsientidel ei ole uuritud totalsilizumabi 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 totalsilizumabiga. Patsientidel, kellel sellises ajavahemikus paranemise ilminguid ei esine, tuleb hoolikalt kaaluda ravi jätkamist.

Vahelejäänud annus

Kui sJIA patsiendil jääb Tyenne'i 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 Tyenne'i 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 Tyenne'i 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 Tyenne'i subkutaanne süsti tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas rohkem kui 7 päeva või ta ei ole kindel, millal Tyenne'i süstida, tuleb helistada arstile või apteekrile.

Manustamisviis

Tyenne on subkutaaneks manustamiseks.

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

Süstlit ei tohi loksutada.

Süstlis sisalduva Tyenne'i manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Totsilizumabi subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Totsilizumabi 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.

Infektsioonid

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

Patsientidel, kes saavad immunosupressante nagu totsilizumab, on tähtis raske 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/eestkostjaid tuleb juhendada, et nad võtaksid otsekohe ühendust arstiga, kui tekivad infektsioonile viitavad sümptomid, et tagada nende kiire hindamine ja sobiv ravi.

Tuberkuloos

Nagu on soovitatav ka teiste bioloogiliste ravimite puhul, tuleb kõikidele patsientidele enne totsilizumabiga ravi alustamist teha latentse tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Latentse tuberkuloosiga patsientidele tuleb enne totsilizumabiga 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 totsilizumabi ravi ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalulangus, subfebriline palavik).

Viiruste reaktiveerumine

Reumatoidartriidi 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). Totsilizumabi 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 anafülaksia (vt lõik 4.8). Sellised reaktsioonid võivad kulgeda raskemalt ja potentsiaalselt lõppeda surmaga patsientidel, kellel on eelneva totsilizumabi ravi ajal 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 püsivalt totsilizumabi kasutamine.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

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

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravist 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 totsilizumabiga 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 totsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 1,5 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on raviselised ALAT või ASAT väärtused $> 5 \times$ kõrgemad normivahemiku ülempiirist.

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 $> 3...5 \times$ üle normivahemiku ülempiiri, tuleb ravi totsilizumabiga katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

Ravi ei ole soovitatav alustada eelnevalt totsilizumabiga mitteravitud patsientidel, kellel on ANC alla $2 \times 10^9/l$. Ettevaatlik peab olema, kaaludes totsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on madal

trombotsüütide arv (st trombotsüütide arv alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$). Ravi jätkamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel ilmneb $\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Raske neutropeeniaga võib kaasneda suurem risk raskete infektsioonide tekkeks, kuigi totsilizumabi kliinilistes uuringutes ei ole seni ilmnenu kindlat seost neutrofiilide arvu languse ja raskete 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 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).

Lipiidi väärtused

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

Kõikidel patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast totsilizumabiga 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

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

Vaktsinatsioonid

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

Kardiovaskulaarne risk

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

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega reumatoidartriidiga patsientidel. Totsilizumabi ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

GCA

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

sJIA

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

Taedaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,9 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud metotreksaadi, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) või kortikosteroidide toimet totsilizumabi kliirensile RA patsientidel. GCA patsientidel ei täheldatud kortikosteroidide kumulatiivse annuse mõju totsilizumabi ekspositsioonile.

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

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

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

Totsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb jälgida individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon, deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, 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

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

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.

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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 tõus.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud kõrvaltoimed, mis on tuvastatud totsilizumabi kliiniliste ja/või turuletulekujärgsete kogemuste käigus, sh kõrvaltoime teatistest, kirjandusviidetes ja mittesekkuvatest uuringutest ning need on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi 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 $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Totsilizumabiga ravi saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

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

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenias, hüpfibrinogeeni alasia		
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}
Endokriinsüsteemi häired			Hüpotüreos	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüper- kolesteroleemia*		Hüper- triglütserideemia	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, peeringlus		
Silma kahjustused		Konjunktiviit		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kõha, hingeldus		
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastrit	Stomatiit, maohaavand	
Maksa ja sapiteede häired				Ravist tingitud maksakahjustus, hepatiit, ikterus Väga harv: maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi	
Üldised häired ja manustamiskoh- a reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus- reaktsioonid		
Uuringud		Maksa aminotransferaasid e aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*		

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

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

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

Subkutaanne manustamine

RA

Totsilizumabi subkutaanse manustamise ohutust reumatoidartriidi korral hinnati topeltpimesas kontrolliga mitmekeskuselises uuringus SC-I. SC-I oli samaväärsuse uuring, mis võrdles üks kord nädalas manustatud 162 mg totsilizumabi 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 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.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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 raskete 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 tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 6-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus SC-I avastati ALAT või ASAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri 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 $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totsilizumabi subkutaansel manustamisel üks kord nädalas.

sJIA (subkutaanne manustamine)

Subkutaanse totsilizumabi ohutusprofiili hinnati 51-l sJIA-ga lapsel (vanuses 1...17 aastat). Üldiselt olid sJIA patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA patsientidel täheldatutele (vt kõrvaltoimete loiku eespool).

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 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 tõus ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

pJIA (subkutaanne manustamine)

Subkutaanse totsilizumabi ohutusprofiili hinnati ka 52-l pJIA-ga 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 totsilizumabi subkutaansete süstide järgselt süstekoha reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanud RA patsientidel.

Infektsioonid

Subkutaanse totsilizumabi uuringus oli subkutaanse totsilizumabiga ravitud pJIA patsientidel infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totsilizumabiga ravitud 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 tõus ≥ 200 mg/dl mis tahes ajal uuringuravi jooksul.

GCA (subkutaanne manustamine)

Subkutaanse totsilizumabi ohutust on hinnatud ühes III faasi uuringus (WA28119), kus osales 251 GCA patsienti. Uuringu 12-kuulise topeltperioodi platseebokontrolliga perioodi jooksul oli

totsilizumabi kasutamise kestus kokku 138,5 patsiendiaastat. Totsilizumabi 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.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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 veritsuseta. Trombotsüütide arvu langust alla $100 \times 10^3/\mu l$ ei täheldatud kummaski platseebo pluss prednisooni vähenevate annuste rühmas.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totsilizumabi 12-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus tekkis ALAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times ULN$ 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.

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.

Intravenoosne manustamine

RA

Totsilizumabi ohutust on uuritud viies III faasi topeltpimedas kontrolliga uuringus ja nende jätkufaasides.

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 MTX-iga. 1870 patsiendile manustati totsilizumabi 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 kaks totalsilizumabi annust kas topeltpimedas kontrollperioodis või avatud pikendamisfaasis.
4009 patsiendist said 3577 ravi vähemalt 6 kuu jooksul, 3296 vähemalt ühe aasta jooksul; 2806 sai ravi vähemalt 2 aastat ja 1222 3 aastat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Kogu ekspositsiooni populatsioonis oli raskete infektsioonide üldine esinemissagedus 4,7 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kirjeldatud rasked infektsioonid (millest mõned lõppesid surmaga) olid kopsupõletik, tselluliit, *herpes zoster*, gastroenteriit, divertikuliit, sepsis ja bakteriaalne artriit. Teatatud on ka oportunistlike infektsioonide juhtudest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Seedetrakti perforatsioon

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrolliga uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-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 ravi limiteerivad.

Anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus (kokku 6 patsiendil 3778-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 vajasis ravi katkestamist, kirjeldati kokku 13 patsiendil 3778-st (0,3%), kes said ravi totalsilizumabiga kontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes. Neid reaktsioone täheldati üldjuhul totalsilizumabi teise kuni viienda infusiooni puhul (vt lõik 4.4). Müügiloo saamise järgselt on kirjeldatud surmaga lõppenud anafülaksiat ravi ajal intravenoosse Tyenne'iga (vt lõik 4.4).

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilid

6-kuulistes 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

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

Topeltpimeda 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%-l patsientidest, keda raviti totsilizumabiga annuses 8 mg/kg pluss HMRidega, ning $< 1\%$ -l patsientidest, kes said platseebot pluss HMRe. Trombotsüütide arvu vähenemisega ei kaasnenud 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 mõõduvat suurenemist > 3 x üle normivahemiku ülempiiri 2,1%-l Tyenne'i annuses 8 mg/kg, 4,9%-l metotrekstaati, 6,5%-l 8 mg/kg Tyenne'i pluss HMRe ja 1,5%-l platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite (nt metotrekstaadi) lisamine totsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist > 5 x üle normivahemiku ülempiiri täheldati 0,7%-l totsilizumabi monoterapiat ja 1,4%-l totsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totsilizumabiga. Topeltpimeda 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 $> 1...2$ x üle normivahemiku ülempiiri ja 0,4%-l patsientidest > 2 x üle normivahemiku ülempiiri.

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

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 totsilizumabi kliinilistes uuringutes, tekkis üldkolesterooli sisalduse püsiv suurenemine $\geq 6,2$ mmol/l, kellest 15%-l tekkis LDL-kolesterooli püsiv tõus $\geq 4,1$ mmol/l. Lipiidiväärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega. Topeltpimeda kontrolliga perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidiväärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrolliga uuringutes täheldatuga.

Pahaloomulised kasvaja

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Immunogeensus

Ravi ajal totsilizumabiga võivad tekkida totsilizumabi vastased antikehad. Võib täheldada seost antikehade tekke ja 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 hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tyenne on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://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 vereleome stimuleerimine. IL-6 osaleb haiguste (sh põletikuliste haiguste, osteoporoosi ja kasvaja) patogeneesis.

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Patsientidel ilmneb totalsilizumabi manustamise järgselt (tervete isikutega) võrreldav neutrofiilide absoluutarvu langus (vt lõik 4.8).

RA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

Subkutaanselt manustatud totalsilizumabi efektiivsust reumatoidartriidi 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 reumatoidartriit 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 reumatoidartriit 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 reumatoidartriidiga patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toimet, sh ühe või enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF inhibiitori kasutamisel. Uuringus SC-I randomiseeriti 1262 patsienti vahekorras 1:1 saama totalsilizumabi subkutaanset annust 162 mg nädalas või totalsilizumabi intravenoosset annust 8 mg/kg iga nelja nädala järel kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR20 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
ACR20 24. nädalal	69,4%	73,4%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nädalal	47,0%	48,6%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nädalal	24,0%	27,9%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = totalsilizumab

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 totalsilizumabi kasutamisel saavutatud radioloogilist ravivastust hinnati topeltpimedas kontrolliga mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid aktiivse reumatoidartriidiga patsiendid (SC-II). Uuringus SC-II hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi

toimel, 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 reumatoidartriit ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest. Uuringus SC-II randomiseeriti 656 patsienti vahekorras 2:1 saama totalsilizumabi subkutaanset annust 162 mg üle nädala või platseebot kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga.

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

Uuringus SC-II täheldati 24. nädalal ACR20 ravivastust 60,9%-l, ACR50 ravivastust 39,8%-l ja ACR70 ravivastust 19,7%-l patsientidest, kellele manustati totalsilizumabi subkutaanselt üle nädala; platseebo kasutamisel saavutas ACR20, ACR50 ja ACR70 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.

Terviseiga 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 subkutaanselt manustatava totalsilizumabi (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).

sJIA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) ja ohutuse uuring (WA28118) viidi läbi sJIA-ga 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 totalsilizumabi saanud ning 25 (49%) olid saanud intravenooset 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 totalsilizumabi ravilt üle subkutaansele.

pJIA (subkutaanne manustamine)

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

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

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 intravenoossete 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 totsilizumabi mittesaanud patsientidel ja (JADAS)-71 mediaani püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenooselt totsilizumabi ravilt üle subkutaansele.

GCA (subkutaanne manustamine)

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 totsilizumabi ravi vajadust peale 52 nädalat ning heita pilk totsilizumabi võimalikule pikaajalisele steroidide säästvatele toimele.

Tyenne 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 totsilizumabi ravirühmas 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

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

Glükokortikoidi kumulatiivne annus

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

Tabel 4. Uuringu WA28119 efektiivsuse tulemused

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

Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal [§]				
Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

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

*** Kirjeldav p-väärtus ≤ 0,005

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

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

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

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

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

[§] statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitehede suhe

CI = usaldusvahemik

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 VASi 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

RA

Kliiniline efektiivsus

Totalsilizumabi efektiivsust RA nähtude ja sümptomite leevendamisel on hinnatud viies randomiseeritud, topeltpimedas, mitmekeskuselises uuringus. Uuringutes I-V osalesid patsiendid

vanuses ≥ 18 aastat, kellel oli aktiivset reumatoidartriiti diagnoositud ACR (*American College of Rheumatology*) kriteeriumide järgi ning kellel esines uuringueelselt vähemalt kaheksa valulikku ja kuus turses liigest.

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

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

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

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

Uuringus IV hinnati 1220 patsienti, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust olemasoleva reumatoloogilise ravi (sh ühe või enama HMRi) kasutamisel. Totsilizumabi annuses 8 mg/kg või platseebot manustati iga nelja nädala järel kombinatsioonis püsianuses 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 püsianuses metotreksaadiga (10...25 mg nädalas).

Kliiniline ravivastus

Kõikides uuringutes olid 8 mg/kg totsilizumabi 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 metotreksaadiga.

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

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

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,03$). Sarnaselt oli DAS28 remissiooni (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	
Nädal	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + HMR	PBO + HMR	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo

HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim

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

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

Väljendunud kliiniline ravivastus

Pärast 2 aastat kestnud ravi totsilizumabi pluss metotreksaadiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

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

Tabel 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 metotreksaadiga ei esinenud 85% patsientidest ($n = 348$) struktuurse liigesekahjustuse progresseerumist, mida näitas Sharpi koguskoori muutus null või vähem, võrreldes 67%-ga platseebot pluss metotreksaati saanud patsientidel ($n = 290$) ($p \leq 0,001$). See jäi püsima pärast kahte raviaastat (83%; $n = 353$). Üheksakümne kolmel protsendil (93%; $n = 271$) patsientidest ei esinenud progresseerumist 52. 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 HMR-e saanud patsientidega. Uuringu II avatud perioodil on füüsilise funktsiooni paranemine püsinud kuni 2 aastat. 52. nädalal oli HAQ-DI keskmine muutus -0,58 totsilizumabi 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + metotreksaadi rühmas. Totsilizumabi 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

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

Totsilizumab versus adalimumab monoterapiaga

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 reumatoidartriidiga patsienti, kes ei talunud metotreksaati või kellel metotreksaadiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud metotreksaadi kasutamisel piisavat ravivastust). 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 teiste tulemusnäitajate osas (tabel 7).

Tabel 7. Uuringu VI (WA19924) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) N = 162	TCZ + platseebo (s.c.) N = 163	p-väärtus^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001

Teisesed tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Totsilizumabi farmakokineetikat iseloomustab mittelineaarne eliminatsioon, mis on lineaarse kliirensi Michaelis-Menteni eliminatsiooni kombinatsioon. Totsilizumabi 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.

RA

Intravenoosne manustamine

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 ± SD) saadi 8 mg/kg totsilizumabi manustamisel iga 4 nädala järel: tasakaaluseisundi kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) = 38 000 ± 13 000 h•µg/ml, minimaalne kontsentratsioon (C_{min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) = 182 ± 50,4 µg/ml. Akumulatsiooni suhe oli AUC ja C_{max} puhul väike, vastavalt 1,32 ja 1,09. C_{min} puhul oli akumulatsiooni suhe suurem (2,49), mis põhines madalamate kontsentratsioonide puhul 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 (± SD) tasakaaluseisundi AUC, C_{min} ja C_{max} väärtused vastavalt 50 000 ± 16 800 µg•h/ml, 24,4 ± 17,5 µg/ml ja 226 ± 50,3 µg/ml, mis on suuremad ülalkirjeldatud keskmistest ekspositsiooni väärtustest patsientidel (st kõikide kehakaalu väärtuste puhul).

Totsilizumabi annuse-ravivastuse kõver lameneb suurema ekspositsiooni korral, mille tulemuseks on efektiivsuse väiksem suurenemine 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).

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. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning see oli 9,5 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

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

Lineaarsus

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

Subkutaanne manustamine

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 saavutamise aeg (t_{max}) 2,8 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 79%.

Eritumine

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

sJIA

Subkutaanne manustamine

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 subkutaanset 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

sJIA-ga 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 süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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.

pJIA

Subkutaanne manustamine

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} ($\mu\text{g/ml}$)	$21,7 \pm 10,4$	$45,5 \pm 19,8$
Akumulatsiooni $C_{\max}$	1,72	1,32
Akumulatsiooni $C_{\min}$	3,58	2,08
Akumulatsiooni C_{keskm} või AUC_{τ}^*	2,04	1,46

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

Pärast intravenoosset manustamist saavutati ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundi väärtustest 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaal alla 30 kg) ja 16. nädalaks 8 mg/kg (kehakaal ≥ 30 kg) annuse puhul. Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsiooni seisundi väärtustest 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

pJIA-ga 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.

GCA

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
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 $\pm$ 12,8	73 $\pm$ 30,4
$C_{\min}$ ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 $\pm$ 10,3	68,1 $\pm$ 29,5
C_{keskm} ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 $\pm$ 11,8	71,3 $\pm$ 30,1
Akumulatsiooni $C_{\max}$	2,18	8,88
Akumulatsiooni $C_{\min}$	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 totsilizumab 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 puhul.

Praegu iseloomustatud farmakokineetika põhjal on antud populatsioonis totsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed 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 (Cockcroft-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 analüüsides RA ja GCA patsientidel ei ilmnunud 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 kasvaja progressioonile ja apoptoosi resistentsusele erinevate vähivormide suhtes. Need andmed ei näita vähi tekkimise ja progresseerumise riski totsilizumabi 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 totsilizumabi ravi ajal. Makaakidega läbi viidud kroonilise toksilisuse uuringus ei täheldatud toimet endokriin- ja reproduktiivse süsteemi elunditele, samuti ei muutunud IL-6 vaegusega hiirtel reproduktsioonivõime. Totsilizumabi manustamisel makaakidele gestatsiooni alguses ei täheldatud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele või embrüo/loote arengule. Kuid kõrge süsteemse ekspositsiooni (> 100 x inimese ekspositsioonist suuremate väärtuste) puhul 50 mg/kg/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

Arginiin
Histidiin
Piimhape
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdroksiid (E524) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ühte süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordsel perioodil kuni 14 päeva. Süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ja süstel tuleb hävitada, kui seda ei kasutatud 14-päevase perioodi jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,9 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on fikseeritud roostevabast terasest nõel ja lateksivaba nõelakork, kolvisulgur (bromobutüülkummist), laiendatud sõrmetugi ja passiivne nõelakaitse.

Pakendis on 1, 4 või 12 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tyenne on ühekordselt kasutatavas süstlis, mis on varustatud nõela kaitsva kattega, millel on laiendatud sõrmetugi. Pärast süstli külmkapist väljavõtmist ja enne Tyenne'i süstimist peab sellel laskma vähemalt 30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini. Süstlit ei tohi loksutada.

Pärast katte eemaldamist peab süstimist alustama kohe, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui süstlit ei kasutata kohe pärast korgi eemaldamist, tuleb see visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut süstlit.

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

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

Süstlis sisalduva Tyenne'i manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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:
<http://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

Tyenne 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 lahustuvate ja membraaniga seondunud inimese interleukiin-6 retseptorite vastu.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (süstevedelik).

Selge ja värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud:

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

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

Tyenne on näidustatud aktiivse süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidi (sJIA) raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) ja süsteemsete kortikosteroidide eelneval kasutamisel (vt lõik 4.2).

Tyenne'i võib kasutada monoteraapiana (kui esineb metotreksaadi talumatus või ravi metotreksaadiga on sobimatu) või kombinatsioonis metotreksaadiga.

Tyenne kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud juveniilse idiopaatilise polüartriidi (pJIA; reumatoidfaktor positiivne või negatiivne ja laienenud oligoartriit) raviks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust metotreksaadi eelneval kasutamisel (vt lõik 4.2).

Tyenne'i võib manustada monoteraapiana, kui esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaadiga ravi jätkamine on sobimatu.

Tyenne on näidustatud hiidrakulise arteriidi (*Giant Cell Arteritis*, GCA) raviks täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tyenne'i 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 nahaaluskoe kihi tõttu oht süstida ravimit lihasesse.

Esimene süste tuleb teha vastava väljaõppe saanud tervishoiutöötaja järelevalve all. Patsient või lapsevanem/hooldaja tohib Tyenne'i ise süstida ainult juhul, kui arst selle sobivaks hindab ja patsient või lapsevanem/hooldaja nõustub vajaduse korral tehtava meditsiinilise jälgimisega ning on omandanud õige süstimistehnika.

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

Kõikidele Tyenne'iga ravi saavatele patsientidele tuleb anda patsiendi ohutuskaart.

Tuleb hinnata, kas patsient või 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

Soovitav annus subkutaanselt on 162 mg üks kord nädalas.

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

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

GCA

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

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

RA ja GCA

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (vt lõik 4.4).

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

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

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

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

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

- Madal trombotsüütide arv

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

RA ja GCA
Vahelejäädud annus

Kui patsiendil jääb tegemata Tyenne'i iganädalane nahaalune süst 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama järgmisel ettenähtud ravipäeval. Kui patsiendil jääb tegemata Tyenne'i üle nädala manustatav nahaalune süst 7 päeva jooksul pärast ettenähtud päeva, peab ta annuse manustama kohe ja järgmise annuse selle manustamiseks ettenähtud päeval.

Patsientide erigrupid

Eakad

Eakatel patsientidel, vanuses > 65 aastat 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 metotreksaadiga.

sJIA patsiendid

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

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

Tyenne'i subkutaanseks manustamiseks peab patsiendi kehakaal olema vähemalt 10 kg.

pJIA patsiendid

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

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

Annuse kohandamine laboratoorsete kõrvalekallete tõttu (sJIA ja pJIA)

Vajadusel tuleb samaaegselt manustatava metotreksaadi ja/või teiste ravimite 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 otsus katkestada ravi Tyenne'iga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Maksaensüümide aktiivsuse muutused

Laboratoorne väärtus	Tegevus
> 1 kuni 3 x ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust Püsiva suurenemise korral selle vahemiku piirides katkestada Tyenne'i kasutamine kuni ALAT/ASAT väärtuste normaliseerumiseni.
> 3 x kuni 5 x ULN	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust Katkestada Tyenne'i manustamine, kuni väärtused on < 3 x ULN, ja järgida soovitusi, mis on toodud ülal väärtuste > 1 kuni 3 x ULN puhul
> 5 x ULN	Lõpetada Tyenne'i kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi Tyenne'iga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Väike neutrofiilide absoluutarv (ANC)

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ⁹ /l)	Tegevus
ANC > 1	Jätkata sama annuse kasutamist
ANC 0,5 kuni 1	Katkestada Tyenne'i manustamine Kui ANC suureneb > 1 x 10 ⁹ /l, alustada uuesti Tyenne'i manustamist
ANC < 0,5	Lõpetada Tyenne'i kasutamine sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi Tyenne'iga laboratoorse kõrvalekalde tõttu põhinema patsiendi individuaalsel meditsiinilisel hindamisel.

- Väike trombotsüütide arv

Laboratoorne väärtus (rakud x 10 ³ /μl)	Tegevus
50 kuni 100	Vajadusel muuta samaaegselt kasutatava metotreksaadi annust Katkestada Tyenne'i manustamine Kui trombotsüütide arv on > 100 x 10 ³ /μl, alustada uuesti Tyenne'i manustamist
< 50	Lõpetada Tyenne'i kasutamine. sJIA või pJIA korral peab otsus katkestada ravi Tyenne'iga 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 totalsilizumabiga ravi alustamist. Patsientidel, kellel selle aja jooksul paranemise ilminguid ei esine, tuleb ravi jätkamist hoolega kaaluda.

Vahelejäänud annus

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

Kui pJIA patsiendil jääb Tyenne'i 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 Tyenne'i subkutaanne süste tegemata ja annuse manustamiseks ettenähtud ajast on möödas rohkem kui 7 päeva või ta ei ole kindel, millal Tyenne'i süstida, tuleb helistada arstile või apteekrile.

Manustamisviis

Tyenne on subkutaanseks manustamiseks.

Pärast õige süstimistehnika omandamist võivad patsiendid Tyenne'i 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 Tyenne'i manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Ägedad rasked infektsioonid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Totsilizumabi subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

Jälgitavus

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

Infektsioonid

Immunosupressiivseid ravimeid, kaasa arvatud totalsilizumabi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Ravi totalsilizumabiga ei tohi alustada ägeda infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3). Totalsilizumabi manustamine tuleb katkestada juhul, kui patsiendil tekib raske infektsioon, ning ravi ei tohi uuesti alustada enne, kui infektsioon on saadud kontrolli alla (vt lõik 4.8). Ettevaatlik peab olema juhul, kui totalsilizumabi 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 raske 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 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 totsilizumabiga 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 totsilizumabi ravi ajal või järgselt tuberkuloosi nakkusele viitavad nähud/sümptomid (nt püsiv köha, kõhnumine/kehakaalu langus, subfebriilne palavik).

Viiruste reaktiveerumine

Reumatoidartriidi 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). Totsilizumabi 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 totsilizumabi ravi ajal 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 püsivalt totsilizumabi kasutamine.

Aktiivne maksahaigus ja maksakahjustus

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

Hepatotoksilisus

Totsilizumabi kasutamisel on sageli kirjeldatud maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduvat või vahelduvat kerget ja möödukat suurenemist (vt lõik 4.8). Nende muutuste suurenemine

esinemissagedust täheldati Totsilizumabi kasutamisel kombinatsioonis ravimitega, mis on teadaolevalt hepatotoksilised (nt metotreksaat). Kliinilise näidustuse korral tuleb kaaluda muude maksafunktsiooni testide teostamist (sh bilirubiini määramist).

Totsilizumabi kasutamisel on täheldatud ravist 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 totsilizumabiga 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 totsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 1,5 \times$ kõrgem normivahemiku ülempiirist. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ravigeelsed ALAT või ASAT väärtused $> 5 \times$ kõrgemad normivahemiku ülempiirist.

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 $> 3...5 \times$ üle normivahemiku ülempiiri, tuleb ravi totsilizumabiga katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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

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

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

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 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).

Lipiidiväärtused

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.

RA ja GCA patsientidel tuleb lipiidiväärtusi hinnata 4...8 nädalat pärast totsilizumabiga ravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia kohalikele ravijuhenditele.

Neuroloogilised häired

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

Pahaloomulised kasvaja

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

Vaktsinatsioonid

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

Kardiovaskulaarne risk

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

Kombinatsioon TNF antagonistidega

Puudub totsilizumabi kasutamise kogemus koos TNF antagonistide või teiste bioloogiliste ravimitega reumatoidartriidiga patsientidel. Totsilizumabi ei soovitata kasutada koos teiste bioloogiliste ravimitega.

GCA

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

sJIA

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,9 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ei näidanud metotreksaadi, mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVAd) või kortikosteroidide toimet 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 toime normaliseerub nende ensüümide ekspressioon.

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

Totsilizumabiga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb jälgida individuaalselt kohandatavaid ja CYP450 3A4, 1A2 või 2C9 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid (nt metüülprednisoloon, deksametasoon (suukaudse glükokortikoidi ärajätusündroomi tekkevõimalus), atorvastatiin, kaltsiumikanali blokaatorid, teofülliin, varfariin, fenprokumoon, 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

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Olemasolevad mittekliinilised andmed ei näita totsilizumabi ravi mõju fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusandmed on saadud 4510-lt kliinilistes uuringutes totsilizumabi saanud patsiendilt; enamus neist patsientidest osales 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 tõus.

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on toodud totalsilizumabi kõrvaltoimed, mis on tuvastatud kliiniliste ja/või turuletulekujärgse kogemuse käigus, sh kõrvaltoime teatistest, kirjandusviidetest ja mittesekkuvatest uuringutest ning need on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi 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 $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Totalsilizumabiga ravi saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimete loetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioonid	Tselluliit, kopsupõletik, suu <i>herpes simplex</i> , <i>herpes zoster</i>	Divertikuliit	
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, neutropeenias, hüpfibrinogeneemia		
Immuunsüsteemi häired				Anafülaksia (letaalse lõppega) ^{1, 2, 3}
Endokriinsüsteemi häired			Hüpötüreos	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkolesteroleemia*		Hüpertriglütserideemia	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, pearinglus		
Silma kahjustused		Konjunktiviit		
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Kõha, hingeldus		
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, suuhaavandid, gastriit	Stomatiit, maohaavand	
Maksa ja sapiteede häired				Ravist tingitud maksakahjustus, hepatiit, ikterus Väga harv: maksapuudulikkus

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooriad koos eelisterminitega			
	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, kihelus, urtikaaria		Stevensi-Johnsoni sündroom ³
Neerude ja kuseteede häired			Neerukivitõbi	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon	Perifeersed tursed, ülitundlikkus-reaktsioonid		
Uuringud		Maksa aminotransferaasid e aktiivsuse suurenemine, kehakaalu suurenemine, üldbilirubiini sisalduse suurenemine*		

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

¹ Vt lõik 4.3

² Vt lõik 4.4

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

RA (subkutaanne manustamine)

Totsilizumabi subkutaanse manustamise ohutust reumatoidartriidi korral hinnati topeltpimesas kontrolliga mitmekeskeselises uuringus SC-I. SC-I oli samaväärsuse uuring, mis võrdles üks kord nädalas manustatud 162 mg totsilizumabi 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 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.

Hematoloogilised kõrvalekalded

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 raskete infektsioonide esinemise vahel.

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 6-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus SC-I avastati ALAT või ASAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times$ üle normivahemiku ülempiiri 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 $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9%-l püsiv LDL-kolesterooli tõus $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl) totalsilizumabi subkutaansel manustamisel üks kord nädalas.

sJIA (subkutaanne manustamine)

Subkutaanse totalsilizumabi ohutusprofiili hinnati 51-l sJIA-ga lapsel (vanuses 1...17 aastat). Üldiselt olid sJIA patsientidel esinenud kõrvaltoimed tüübilt sarnased RA patsientidel täheldatutele (vt kõrvaltoimete loiku eespool).

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 totalsilizumabiga ravitud patsientidest neutrofiilide arvu vähenemine alla $1 \times 10^9/\text{l}$. Trombotsüütide arvu vähenemine alla $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ tekkis 2%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest. ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $\geq 3 \times \text{ULN}$ tekkis vastavalt 9,8%-l ja 4,0%-l subkutaanse totalsilizumabiga ravitud patsientidest.

Lipiidi väärtused

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

pJIA (subkutaanne manustamine)

Subkutaanse totalsilizumabi ohutusprofiili hinnati ka 52-l pJIA-ga lapsel. Totsilizumabi 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 totalsilizumabi subkutaansete süstide järgselt süstekoha reaktsioonide esinemissagedus suurem kui täiskasvanud RA patsientidel.

Infektsioonid

Subkutaanse totalsilizumabi uuringus oli subkutaanse totalsilizumabiga ravitud pJIA patsientidel infektsioonide esinemissagedus võrreldav intravenoosse totalsilizumabiga ravitud 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 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 $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

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 (subkutaanne manustamine)

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

Infektsioonid

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

Süstekoha reaktsioonid

Totsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas tekkis subkutaanse 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.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilid

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

Trombotsüüdid

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

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 12-kuulises kontrolliga kliinilises uuringus tekkis ALAT aktiivsuse tõus $\geq 3 \times \text{ULN}$ 3%-l patsientidest totalsilizumabi 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 $> 3 \times \text{ULN}$ tekkis 1%-l patsientidest totalsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas võrreldes mitte ühegi juhuga kummaski platseebo pluss prednisooni annuse vähendamise rühmas.

Lipiidi väärtused

Rutiinse laboratoorse kontrolli käigus totalsilizumabi 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) totalsilizumabi subkutaanse üks kord nädalas manustamise rühmas.

RA (intravenoosne manustamine)

Totsilizumabi ohutust on uuritud neljas platseebokontrolliga uuringus (uuringud II, III, IV ja V), ühes metotreksaadiga kontrolliga uuringus (uuring I) ja nende uuringute jätkufaasis (vt lõik 5.1).

Neljas uuringus (uuringud II, III, IV ja V) oli topeltpime kontrolliga periood 6 kuud ja ühes uuringus (uuring II) kuni 2 aastat. Topeltpimedates kontrolliga uuringutes said 774 patsienti totalsilizumabi annuses 4 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadiga, 1870 patsienti said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg kombinatsioonis metotreksaadi või teiste HMRidega ning 288 patsienti said totalsilizumabi annuses 8 mg/kg monoterapiana.

Pikaajalise ekspositsiooni populatsioon hõlmas kõiki patsiente, kes said vähemalt ühe totalsilizumabi annuse kas topeltpimeda 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.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Seedetrakti perforatsioon

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

Infusiooniga seotud reaktsioonid

6-kuulistes kontrolliga uuringutes kirjeldati infusiooniga seotud kõrvaltoimeid (valitud ilmingud, mis tekivad infusiooni ajal või 24 tunni jooksul pärast infusiooni) 6,9%-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 ravi limiteerivad.

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

Hematoloogilised kõrvalekalded

Neutrofiilid

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

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

Trombotsüüdid

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

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

Turuletulekujärgselt on väga harva teatatud pantsütopeeniast.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

6-kuulistes kontrolliga uuringutes täheldati ALAT/ASAT aktiivsuse mõõduvat suurenemist > 3 x üle normivahemiku ülempiiri 2,1%-l totsilizumabi annuses 8 mg/kg, 4,9%-l metotrekstaati, 6,5%-l 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRe ja 1,5%-l platseebot pluss HMRe saanud patsientidest.

Potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite (nt metotrekstaadi) lisamine totsilizumabi monoterapiale põhjustas maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemise esinemissageduse tõusu. ALAT/ASAT aktiivsuse suurenemist > 5 x üle normivahemiku ülempiiri täheldati 0,7%-l totsilizumabi monoterapiat ja 1,4%-l totsilizumabi pluss HMRe saanud patsientidest, kellest enamik katkestas püsivalt ravi totsilizumabiga. Topeltpimeda 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 $> 1...2$ x üle normivahemiku ülempiiri ja 0,4%-l patsientidest > 2 x üle normivahemiku ülempiiri.

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

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 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. Lipiidi väärtuste suurenemine allus ravile lipiididesisaldust langetavate ravimitega. Topeltpimeda kontrolliga perioodi jooksul ja pikaajalise ravimiga kokkupuute korral olid lipiidi väärtuste suurenemise iseloom ja esinemissagedus kooskõlas 6-kuulistes kontrolliga uuringutes täheldatuga.

Pahaloomulised kasvaja

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

Nahareaktsioonid

Turuletulekujärgselt on harva teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomi tekkest.

Immunogeensus

Ravi ajal totsilizumabiga võivad tekkida totsilizumabi vastased antikehad. Võib täheldada seost antikehade tekke ja 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 hulgimüeloomiga patsiendile manustati ühekordse intravenoosse annusena 40 mg/kg. Kõrvaltoimeid ei täheldatud.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Tyenne on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://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 settimisea (ESR), seerumi amüloid A (SAA) ja fibrinogeeni kiiret vähenemist. Kooskõlas toimega akuutse faasi reaktantidele oli ravi totsilizumabiga seotud trombotsüütide arvu vähenemisega normivahemiku piires. Täheldati hemoglobiinisalduse suurenemist läbi totsilizumabi poolt põhjustatud IL-6 toime vähenemise heptsidiini produktsioonile, et suurendada raua saadavust. Totsilizumabiga ravitud patsientidel täheldati CRV sisalduse vähenemist normivahemiku piiresse juba teisel nädalal ning see jäi püsima kogu ravi jooksul.

GCA kliinilises uuringus WA28119 täheldati CRV ja ESRi 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 algtase annusest sõltuval viisil. RA ja GCA patsientidel ilmneb totsilizumabi manustamise järgselt (tervete isikutega) võrreldav neutrofiilide absoluutarvu langus (vt lõik 4.8).

RA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

Subkutaanselt manustatud totsilizumabi efektiivsust reumatoidartriidi 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 reumatoidartriit 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 reumatoidartriit 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 reumatoidartriidiga patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toime, sh ühe või

enama HMRi kasutamisel ning kus ligikaudu 20%-l oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt ühe TNF inhibiitori kasutamisel. Uuringus SC-I randomiseeriti 1262 patsienti vahekorras 1:1 saama totalsilizumabi subkutaanset annust 162 mg nädalas või totalsilizumabi intravenooset annust 8 mg/kg iga nelja nädala järel kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ACR20 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
ACR20 24. nädalal	69,4%	73,4%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-4,0 (-9,2; 1,2)	
ACR50 24. nädalal	47,0%	48,6%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-1,8 (-7,5; 4,0)	
ACR70 24. nädalal	24,0%	27,9%
Kaalutud erinevus (95% CI)	-3,8 (-9,0; 1,3)	

TCZ = totalsilizumab

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 totalsilizumabi kasutamisel saavutatud radioloogilist ravivastust hinnati topeltpimedas kontrolliga mitmekeskuselises uuringus, kus osalesid aktiivse reumatoidartriidiga patsiendid (SC-II). Uuringus SC-II hinnati keskmise raskusega kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga patsiente, kes ei olnud saavutanud piisavat kliinilist ravivastust kasutatava reumatoloogilise ravi toimele, 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 reumatoidartriit ning ravieelselt vähemalt 8 valulikku ja 6 turses liigest. Uuringus SC-II randomiseeriti 656 patsienti vahekorras 2:1 saama totalsilizumabi subkutaanset annust 162 mg üle nädala või platseebot kombinatsioonis mittebioloogilis(t)e HMRi(de)ga.

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

Uuringus SC-II täheldati 24. nädalal ACR20 ravivastust 60,9%-l, ACR50 ravivastust 39,8%-l ja ACR70 ravivastust 19,7%-l patsientidest, kellele manustati totalsilizumabi subkutaanselt üle nädala; platseebo kasutamisel saavutas ACR20, ACR50 ja ACR70 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 subkutaanselt manustatava totalsilizumabi (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).

sJIA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) ja ohutuse uuring (WA28118) viidi läbi sJIA-ga 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 totalsilizumabi 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 totalsilizumabiga.

pJIA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

52-nädalane avatud mitmekeskuseline FK/FD ja ohutuse uuring viidi läbi pJIA-ga 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 totalsilizumabi saanud ning 15 (29%) olid saanud intravenoosset Tyenne'i ja läksid uuringu alguses üle totalsilizumabi subkutaansele manustamisele.

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 ohustulemused sarnased pJIA korral heaks kiidetud totalsilizumabi intravenoossete raviskeemide kasutamisel saavutatutega.

Eksperimentaalsed efektiivsustulemused mõlema kehakaalu rühma (alla 30 kg ja ≥ 30 kg) patsientidel näitasid, et subkutaanne totalsilizumab viis kogu uuringu jooksul juveniilse artriidi haiguse aktiivsuse skoori (JADAS)-71 mediaani paranemiseni varem totalsilizumabi mittesaanud patsientidel ja

(JADAS)-71 mediaani püsimiseni patsientidel, kes läksid intravenoosselt ravilt üle subkutaansele ravile totsilizumabiga.

GCA (subkutaanne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

Uuring WA28119 oli randomiseeritud mitmekeskuseline topeltprime 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 totsilizumabi ravi vajadust peale 52 nädalat ning heita pilk totsilizumabi võimalikule pikaajalisele steroidide säästvatele 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 totsilizumabi ravi 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

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.

Teised tulemusnäitajad

Esimese GCA ägenemiseni kulunud aja hindamisel ilmes oluliselt 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 teine 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)

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>				
mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo +26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaan 52. nädalal (totsilizumabi rühmad vs. platseebo +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Uurivad tulemusnäitajad				
Aastane ägenemiste määr, 52. nädal [§] Keskmine (SD)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

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

*** Kirjeldav p-väärtus < 0,005

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

Remissioon: ägenemise puudumine ja CRV normaliseerumine

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

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

² p-väärtuste määramisel kasutatakse Van Eltereni mitteparameetriliste andmete analüüsi

[§] statistilisi analüüse ei ole tehtud

N/A = ei kohaldata

HR = riskitiheduste suhe

CI = usaldusvahemik

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 VASi 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.

RA (intravenoosne manustamine)

Kliiniline efektiivsus

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

Uuringus I manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel monoteraapiana. Uuringutes II, III ja V manustati totalsilizumabi intravenoosselt iga nelja nädala järel koos metotreksaadiga ning seda võrreldi platseebo ja metotreksaadi 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 metotreksaadiga ning kes ei olnud katkestanud eelnevat metotreksaatravi kliiniliselt oluliste toksiliste toimete või ravivastuse puudumise tõttu. Enamik (67%) patsientidest ei olnud eelnevalt metotreksaati saanud. Totsilizumabi manustati annustes 8 mg/kg iga nelja nädala järel monoteraapiana. Võrdlusrühmas manustati kord nädalas metotreksaati (annust suurendati kaheksa nädala jooksul 7,5 mg-st maksimaalselt 20 mg-ni nädalas).

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

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

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

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

Kliiniline ravivastus

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

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

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

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

Uuringute II, III ja IV kombineeritud analüüsis oli ACR 20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oluliselt suurem (vastavalt 59% vs. 50%, 37% vs. 27%, 18% vs. 11%) 8 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi vs. 4 mg/kg totsilizumabi pluss HMRi puhul ($p < 0,03$). Sarnaselt oli DAS28 remissiooni (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	
Nädal	TCZ 8 mg/kg	MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX	TCZ 8 mg/kg + HMR	PBO + HMR	TCZ 8 mg/kg + MTX	PBO + MTX
	N = 286	N = 284	N = 398	N = 393	N = 205	N = 204	N = 803	N = 413	N = 170	N = 158
ACR 20										
24	70%***	52%	56%***	27%	59%***	26%	61%***	24%	50%***	10%
52			56%***	25%						
ACR 50										
24	44%**	33%	32%***	10%	44%***	11%	38%***	9%	29%***	4%
52			36%***	10%						
ACR 70										
24	28%**	15%	13%***	2%	22%***	2%	21%***	3%	12%**	1%
52			20%***	4%						

TCZ - totsilizumab

MTX - metotreksaat

PBO - platseebo
 HMR - haigust modifitseeriv antireumaatiline ravim
 ** - $p < 0,01$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR
 *** - $p < 0,0001$, TCZ vs. PBO + MTX/ HMR

Väljendunud kliiniline ravivastus

Pärast 2 aastat kestnud ravi totalsilizumabi pluss metotreksaadiga oli 14% patsientidest saavutanud väljendunud kliinilise ravivastuse (ACR70 ravivastuse püsimine 24 nädalat või kauem).

Radioloogiline ravivastus

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

Uuringu II avatud jätku-uuringus oli totalsilizumabi ja metotreksaadiga 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 totalsilizumabi annuses 8 mg/kg pluss metotreksaati ($p < 0,0001$) võrreldes patsientidega, kes randomiseeriti saama platseebot pluss metotreksaati.

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

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

Tervisega seotud ja elukvaliteedi näitajad

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 totalsilizumabi 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas võrreldes -0,39-ga platseebo + metotreksaadi rühmas. Totsilizumabi 8 mg/kg pluss metotreksaadi rühmas püsis HAQ-DI keskmine muutus 104. nädalal (-0,61).

Hemoglobiinisaldus

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

Totsilizumab versus adalimumab monoterapiaga

Uuringus VI (WA19924), mis oli totsilizumabi monoterapiat adalimumabi monoterapiaga võrdlev 24-nädalane topeltpimeuuring, osales 326 reumatoidartriidiga patsienti, kes ei talunud metotreksaati või kellel metotreksaadiga ravi jätkamine oli sobimatu (sh patsiendid, kes ei saavutanud metotreksaadi kasutamisel piisavat ravivastust). Totsilizumabi rühma patsiendid said totsilizumabi veeniinfusiooni teel (8 mg/kg) iga 4 nädala järel ja platseebo nahaaluse süstina iga 2 nädala järel. Adalimumabi rühma patsiendid said adalimumabi nahaaluse süstina (40 mg) iga 2 nädala järel pluss platseebo 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) efektiivsuse tulemused

	ADA + platseebo (i.v.) N = 162	TCZ + platseebo (s.c.) N = 163	p-väärtus^(a)
Esmane tulemusnäitaja – keskmine muutus ravi algusest 24. nädalani			
DAS28 (kohandatud keskmine)	-1,8	-3,3	
Kohandatud keskmise erinevus (95% CI)	-1,5 (-1,8; -1,1)		< 0,0001
Teisesed tulemusnäitajad – ravivastuse saavutanute protsent 24. nädalal ^(b)			
DAS28 < 2,6, n (%)	17 (10,5)	65 (39,9)	< 0,0001
DAS28 ≤ 3,2, n (%)	32 (19,8)	84 (51,5)	< 0,0001
ACR20 ravivastus, n (%)	80 (49,4)	106 (65,0)	0,0038
ACR50 ravivastus, n (%)	45 (27,8)	77 (47,2)	0,0002
ACR70 ravivastus, n (%)	29 (17,9)	53 (32,5)	0,0023

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

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

Üldine kliiniliselt väljendunud kõrvaltoimete profiil oli sarnane totsilizumabi ja adalimumabi puhul. Tõsiste kõrvaltoimetega patsientide osakaal oli ravirühmade vahel tasakaalus (totsilizumab 11,7% vs. adalimumab 9,9%). Totsilizumabi rühmas täheldatud kõrvaltoimed olid tüübilt kooskõlas totsilizumabi teadaoleva ohutusprofiiliga ning kõrvaltoimete esinemissagedus oli sarnane võrreldes tabeliga 1. Totsilizumabi rühmas kirjeldati infektsioone ja infestatsioone suurema esinemissagedusega (48% vs. 42%), tõsiste infektsioonide esinemissageduse osas erinevust ei olnud (3,1%). Mõlema uuringuravi puhul oli laboratoorsete ohutusnäitajate muutuste iseloom sarnane (neutrofiilide ja trombotsüütide arvu langus, ALAT ja ASAT aktiivsuse tõus ning lipiidide sisalduse suurenemine), kuid muutuse ulatus ja väljendunud kõrvaltoimete 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. Totsilizumabi 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.

RA

Intravenoosne manustamine

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: tasakaaluseisundi 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 $\geq 100 \text{ kg}$ puhul olid totsilizumabi prognoositud keskmised ($\pm$ SD) tasakaaluseisundi AUC, $C_{\min}$ ja $C_{\max}$ väärtused vastavalt $50\,000 \pm 16\,800 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $24,4 \pm 17,5 \mu\text{g/ml}$ 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 totsilizumabi kontsentratsiooni iga suurendamise puhul. Kliiniliselt olulist efektiivsuse suurenemist ei demonstreeritud patsientidel, kes said raviks $> 800 \text{ mg}$ totsilizumabi. Seetõttu ei soovitata kasutada 800 mg ületavaid totsilizumabi 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. Lineaarset kliirensit hinnati parameetrina populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ning see oli 9,5 ml/h. Kontsentratsioonist sõltuval mittelineaarsel kliirensil on tähtis roll totsilizumabi madalate kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

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

Lineaarsus

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

Subkutaanne manustamine

Totsilizumabi farmakokineetika hindamiseks kasutati populatsiooni farmakokineetilist analüüsi andmebaasist, mis hõlmas 3552 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 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 saavutamise aeg (t_{max}) 2,8 päeva. Subkutaanse ravimvormi biosaadavus oli 79%.

Eritumine

Subkutaanse manustamise puhul on kontsentratsioonist sõltuv t_{1/2} kuni 12 päeva 162 mg manustamisel kord nädalas ja 5 päeva 162 mg manustamisel üle nädala RA patsientidele tasakaaluseisundis.

sJIA

Subkutaanne manustamine

Totsilizumabi farmakokineetikat sJIA patsientidel iseloomustas populatsiooni farmakokineetiline analüüs, mis hõlmas 140 patsienti, kes said 8 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga $\geq$ 30 kg), 12 mg/kg intravenoosselt iga 2 nädala järel (patsiendid kehakaaluga alla 30 kg), 162 mg subkutaanselt üks kord nädalas (patsiendid kehakaaluga $\geq$ 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} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	99,8 $\pm$ 46,2	134 $\pm$ 58,6
C _{min} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	79,2 $\pm$ 35,6	65,9 $\pm$ 31,3
C _{keskm} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	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

sJIA-ga 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 süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga 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.

pJIA

Subkutaanne manustamine

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 tasakaaluseisundis pärast subkutaanset manustamist pJIA korral

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

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

Pärast intravenoosset manustamist saavutati ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 12. nädalaks 10 mg/kg (kehakaal alla 30 kg) ja 16. nädalaks 8 mg/kg (kehakaal ≥ 30 kg) annuse puhul. Pärast subkutaanset manustamist saavutati 12. nädalaks ligikaudu 90% tasakaaluseisundi väärtustest 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

pJIA-ga 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 annustamised (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 ≥ 30 kg puhul (162 mg subkutaanselt iga 2 nädala järel).

Intravenoosse manustamise järel läbib totalsilizumab vereringest kahefaasilise eliminatsiooni. Totalsilizumabi 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 totalsilizumabi väikeste kontsentratsioonide puhul. Kui mittelineaarse kliirensi rada on küllastunud, toimub totalsilizumabi suuremate kontsentratsioonide puhul põhiliselt lineaarne kliirens.

GCA

Subkutaanne manustamine

Totalsilizumabi 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

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

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

Tasakaalukontsentratsiooni seisundi profiil pärast totalsilizumabi üks kord nädalas manustamist oli peaaegu lauge, väga väikeste kõikumistega minimaalsete ja maksimaalsete väärtuste vahel, samal ajal kui totalsilizumabi 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 puhul.

Praegu iseloomustatud farmakokineetika põhjal on antud populatsioonis totalsilizumabi tasakaalukontsentratsiooni seisundi minimaalsed 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 totalsilizumabi üks kord nädalas ja 4,5 päeva pärast totalsilizumabi 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 farmakokineetilise analüüsi hõlmatud patsientidest enamikul oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus. Kerge neerukahjustus (Cockcroft-Gaulti valemi põhjal hinnatud kreatiniini kliirens) ei mõjutanud totsilizumabi farmakokineetikat.

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

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Ei ole uuritud maksakahjustuse mõju totsilizumabi farmakokineetikale.

Vanus, sugu ja etniline kuuluvus

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud, sest IgG1 monoklonaalsetel antikehadel ei arvata olevat seesmist 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 totsilizumabi 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 totsilizumabi 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 tundunud olevat tsütokiin, millel on oluline roll loote kasvus või ema/loote vahelises immunoloogilises kontrollis, ei saa välistada selle leiu seost tosilizumabiga.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Arginiin
Histidiin
Piimhape
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdrokksiid (E524) (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2^{\circ}\text{C} \dots 8^{\circ}\text{C}$). Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ühte pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordsel perioodil kuni 14 päeva. Pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ja pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei kasutatud 14-päevase perioodi jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,9 ml lahust süstlis (I tüüpi klaas), millel on fikseeritud roostevabast terasest nõel, lateksivaba nõelakork ja kolvisulgur (bromobutüülkummist), ja mis sisaldab 162 mg Tyenne'i kokkumonteeritud pen-süstlis.

Pakendis on 1 või 4 pen-süstlit ja mitmikpakendis 12 pen-süstlit (3 pakendit 4 pen-süstliga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tyenne on ühekordselt kasutatavas pen-süstlis. Pärast pen-süstli külmkapist väljavõtmist ja enne Tyenne süstimist peab sellel laskma vähemalt 45 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini. Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama kohe, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata kohe pärast korgi eemaldamist, tuleb see visata torkekindlasse konteinerisse ja kasutada uut pen-süstlit.

Kui oranži värvi kolvivers pärast aktiveerimisnupule vajutamist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse konteinerisse. **Ärge** proovige seda pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile. Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab võõrosakesi, mis ei ole värvitu kuni kahvatukollane või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlis sisalduva Tyenne'i manustamise põhjalikud juhised on toodud pakendi infolehes.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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:
<http://www.ema.europa.eu/>

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

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 kõigi näidustuste (reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi ning hiidrakulise arteriidi) kohta andma kõikidele arstidele, kes hakkavad Tyenne'i välja kirjutama/kasutama, teavituspaketi, mis sisaldab järgmist:

- Infopakett arstile
- Infopakett meditsiiniõele

- Infopakett patsiendile

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

Arstile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

- Viide ravimi omaduste kokkuvõttele (nt link Euroopa Ravimiameti kodulehele)
- Annuse arvutamine (reumatoidartriidi, süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid), ettevalmistus infusiooniks ja infusiooni kiirus
- Raskete infektsioonide tekkerisk
 - Preparaati ei tohi manustada patsientidele, kellel esineb aktiivne infektsioon või selle kahtlus
 - Preparaadi toimetel võivad väheneda ägeda infektsiooni tunnused ja sümptomid, mille tõttu lükkub edasi infektsiooni diagnoosimine
- Hepatotoksilisuse tekkerisk
 - Ettevaatlik peab olema kaaludes totalsilizumabiga ravi alustamist patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus suurenenud $> 1,5 \times \text{ULN}$. Ravi ei ole soovitatav patsientidel, kellel on ALAT või ASAT aktiivsus $> 5 \times \text{ULN}$.
 - RA, 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 soovitused on toodud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.
- Seedetrakti perforatsioonide tekkerisk, eriti patsientidel, kellel on anamneesis divertikuliit või soolehaavandid
- Üksikasjalik teave tõsistest ravimi kõrvaltoimetest teatamise kohta
- Patsiendile mõeldud infopakettid (antakse patsientidele arstide poolt)
- Juhend, kuidas diagnoosida makrofaagide aktivatsiooni sündroomi süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel
- Ravi katkestamise soovitused süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsientidel

Meditasiiniõele mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

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

Patsiendile mõeldud infopakett peab sisaldama järgmisi põhikomponente:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI KARP (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyenne 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 viaal sisaldab 80 mg tosilizumabi.

1 viaal sisaldab 200 mg tosilizumabi.

1 viaal sisaldab 400 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

80 mg/4 ml

Üks 4 ml viaal

200 mg/10 ml

Üks 10 ml viaal

400 mg/20 ml

Üks 20 ml viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne infusioon pärast lahjendamist.
Lahjendatud preparaat tuleb kohe ära kasutada.
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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1754/001
EU/1/23/1754/003
EU/1/23/1754/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI KARP (SINISE RAAMIGA) – mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyenne 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
80 mg/4 ml
Mitmikpakend: neli 4 ml viaali (4 pakendit, iga 1 viaal)

200 mg/10 ml
Mitmikpakend: neli 10 ml viaali (4 pakendit, iga 1 viaal)

400 mg/20 ml
Mitmikpakend: neli 20 ml viaali (4 pakendit, iga 1 viaal)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne infusioon pärast lahjendamist.
Lahjendatud preparaat tuleb kohe ära kasutada. 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. KÕLBLIK KUSAEG

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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/006

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI KARP (ILMA SINISE RAAMITA) – mitmikpakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyenne 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
80 mg/4 ml
Üks 4 ml viaal. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

200 mg/10 ml
Üks 10 ml viaal. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

400 mg/20 ml
Üks 20 ml viaal. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne infusioon pärast lahjendamist.
Lahjendatud preparaat tuleb kohe ära kasutada.
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 TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1754/002
EU/1/23/1754/004
EU/1/23/1754/006

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tyenne 20 mg/ml steriilne kontsentraat
tocilizumabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

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 KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyenne 162 mg süstelahus süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis

1 süstel

4 süstlit

12 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Süstlit saab säilitada ühekordsel perioodil kuni 14 päeva temperatuuril kuni 25°C.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tyenne 162 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tyenne 162 mg süstelahus süstlis
tocilizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

162 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP (SINISE RAAMIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyenne 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

1 pen-süstel

4 pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda

Pen-süstlit saab säilitada ühekordsel perioodil kuni 14 päeva temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tyenne 162 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP (SINISE RAAMIGA) – mitmikpakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyenne 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi.

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis

Mitmikpakend: 12 (3 pakendit, igas 4) pen-süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pen-süstlit saab säilitada ühekordsel perioodil kuni 14 päeva temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1754/012

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tyenne 162 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PEN-SÜSTLI KARP (ILMA SINISE RAAMITA) – mitmikpakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tyenne 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 pen-süstel sisaldab 162 mg tosilizumabi

3. ABIAINED

L-Argininum, L-Histidinum, L-Acidum lacticum, Natrii chloridum, Polysorbatum 80, E507 et/vel E524, Aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis,
4 pen-süstlit. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis
Mitte lasta külmuda
Pen-süstlit saab säilitada ühekordsel perioodil kuni 14 päeva temperatuuril kuni 25°C.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1754/012

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tyenne 162 mg

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 BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
PEN-SÜSTLI BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tyenne 162 mg süstelahus pen-süstlis
tocilizumabum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

s.c.

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

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tyenne 162 mg süstelahus
tocilizumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

162 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tyenne 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat totsilizumab

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

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi ohutuskaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusala teavet, millest te peate olema teadlik enne Tyenne'iga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Tyenne ja milleks seda kasutatakse

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

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

polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **Tyenne'i kasutatakse raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi 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.
- **Tyenne'i kasutatakse 2019. aasta koroonaviirushaiguse (COVID-19) raviks täiskasvanutel**, kes saavad süsteemseid kortikosteroide ning vajavad lisahapnikku või mehaanilist ventilatsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Tyenne'i manustamist

Tyenne'i ei tohi kasutada

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tyenne'i manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

- Kui teil tekivad **allergilised reaktsioonid**, nagu pigistustunne rindkeres, vilisev hingamine, tugev pearinglus või –pööritus, huulte või naha turse, infusiooni ajal või pärast seda, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**.
- Kui teil on ükskõik milline **infektsioon**, lühi- või pikaajaline, või kui teil esineb sageli infektsioone. Kui te ennast halvasti tunnete, **rääkige sellest otsekohe oma arstile**. Tyenne'i toimet võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suureneda risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne Tyenne'iga 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 Tyenne'i kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaktsineeritud** (kehtib nii täiskasvanu kui lapse kohta) või on vaktsineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne Tyenne'iga ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele (eriti lastele) olema tehtud kõik vaktsinatsioonid, välja arvatud juhul, kui vajalik on kiire ravi alustamine. Tyenne'i ravi ajal ei tohi kasutada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tyenne'i manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südamehaiguse riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja Tyenne'i ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerutalitluse häired**, siis arst jälgib teid.

- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tyenne'i manustamist ja ravi ajal vereanalüüse, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

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

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

Muud ravimid ja Tyenne

Teatage oma arstile, kui te kasutate (või teie laps kasutab, kui tema on patsient) või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta. Tyenne 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.

Vaktsineerimiste kohta vt palun eespool hoiatuste lõiku.

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tyenne'i kasutada koos reumatoidartriidi, süsteemse või polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Tyenne'i 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.

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmine, kui teile on plaanis manustada Tyenne'i ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tyenne eritub rinnapiima.

Praegu olemasolevad andmed ei näita selle ravimi mõju viljakusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada pearinglust. Kui teil tekib pearinglus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tyenne sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 0,24 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes milliliitris. See on võrdne 0,012%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Tyenne'i lahjendatakse aga naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) infusioonilahusega. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

3. Kuidas Tyenne'i manustatakse

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

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

Reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendid

Tyenne'i tavaline annus on 8 mg/kg kehakaalu kohta. Sõltuvalt teie ravivastusest võib arst vajadusel vähendada annust 4 mg/kg-ni ja seejärel suurendada uuesti 8 mg/kg-ni.

Täiskasvanutele manustatakse Tyenne'i üks kord iga 4 nädala järel üks tund kestva veeniinfusiooni teel.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tyenne'i tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui te kaalute alla 30 kg: annus on 12 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta,
- Kui te kaalute 30 kg või enam, on annus 8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta.

Annus arvutatakse igal manustamiskorral teie kehakaalu alusel.

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed (alates 2 aasta vanusest)

Tyenne'i tavaline annus sõltub kehakaalust.

- Kui laps kaalub alla 30 kg: annus on 10 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta
- Kui laps kaalub 30 kg või enam, on annus 8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta

Annus arvutatakse igal manustamiskorral lapse kehakaalu alusel.

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

Tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid

Tyenne'i 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.

Tyenne'i võidakse manustada ainsa ravimina või kombinatsioonis kortikosteroididega.

COVID-19 patsiendid

Tyenne tavaline annus on 8 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta. Vajalikuks võib osutuda teise annuse manustamine.

Kui teile manustatakse Tyenne'i rohkem, kui ette nähtud

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

Kui Tyenne annus ununeb manustamata

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

Kui Tyenne'i manustamine lõpetatakse

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: pöörduge otsekohe arsti poole.

Neid esineb sageli: võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid infusiooni ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse

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

Tõsiste infektsioonide nähud

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

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

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

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

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad 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

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

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

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga lapsed

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

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 Tyenne'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil.

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

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave**Mida Tyenne sisaldab**

- Toimeaine on totsilizumab.
Iga 4 ml viaal sisaldab 80 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Iga 10 ml viaal sisaldab 200 mg totsilizumabi (20 mg/ml).
Iga 20 ml viaal sisaldab 400 mg totsilizumabi (20 mg/ml).

- Teised koostisosad on arginiin, histidiin, piimhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi. Naatriumi kohta vt palun eespool lõik 2 „Tyenne sisaldab naatriumi“.

Kuidas Tyenne välja näeb ja pakendi sisu

Tyenne on infusioonilahuse kontsentraat. Kontsentraat on selge ja värvitu või kahvatukollane vedelik. Tyenne on saadaval 4 ml, 10 ml ja 20 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldavates viaalides. Igas pakendis on 1 viaal ning mitmikpakendis on 4 viaali (4 pakendit, igas 1 viaal). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://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 ja värvitud kuni kahvatukollased ning ei sisalda nähtavaid osakesi. Tyenne'i ettevalmistamiseks tuleb kasutada steriilset nõela ja süstalt.

Reumatoidartriidi, COVID-19 ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga täiskasvanud patsiendid (≥ 30 kg)

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (0,4 ml/kg) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Kasutamine lastel

Süsteemse ja polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga ≥ 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 100 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,4 ml/kg**) ja viige see 100 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 100 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga ja tsütokiinide vabanemise sündroomiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,6 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga patsiendid kehakaaluga < 30 kg

Eemaldage aseptilistes tingimustes 50 ml infusioonikotist steriilset, mittepürogeenset naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) või 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust koguses, mis vastab patsiendi annuseks vajalikule Tyenne'i kontsentradi kogusele. Eemaldage viaalist vajalik kogus Tyenne'i kontsentradi (**0,5 ml/kg**) ja viige see 50 ml infusioonikotti. Lõplik maht peab olema 50 ml. Lahuse segamiseks pöörake infusioonikotti ettevaatlikult, et vältida vahu teket.

Tyenne on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tyenne 162 mg süstelahus süstlis totsilizumab

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi ohutuskaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, millest peate olema teadlik enne Tyenne'iga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Tyenne ja milleks seda kasutatakse

Tyenne 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. Tyenne'i 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.

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

Tyenne'i kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid Tyenne'i võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (GCA) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks**. Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verrega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus (kurnatus) ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

Tyenne 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. Tyenne 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.

Tyenne'i kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

- **aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) 2-aastaste ja vanemate laste ja noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

Tyenne'i kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotreksaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne Tyenne'i kasutamist

Tyenne'i ei tohi kasutada

- kui olete või teie laps on totalsilumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või teie hoolealusel lapsel on äge raske infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge Tyenne'i kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tyenne'i 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 Tyenne'i 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.** Tyenne'i toimel võib väheneda organismi võime reageerida infektsioonidele, samuti võib olemasolev infektsioon halveneda või suureneda risk uue infektsiooni tekkeks.
- Kui te olete põdenud **tuberkuloosi**, teavitage sellest oma arsti. Arst kontrollib teid tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes enne Tyenne'iga 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 Tyenne'i kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaksineeritud** või on vaksineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne Tyenne'iga ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaktsinatsioonid. Tyenne'i ravi ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tyenne'i manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südamehaiguse riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja Tyenne'i ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tyenne'i manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

Tyenne'i süstlit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 1 aasta. Tyenne'i ei tohi manustada sJIA-ga (süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga) lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroom** (teatud vererakkude aktiveerumine ja kontrollimatu vohamine), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tyenne'i manustada.

Muud ravimid ja Tyenne

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Tyenne 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

Vaksineerimiste kohta vt palun eespool hoiatuste lõiku.

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tyenne'i kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Tyenne'i 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.

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmine, kui teile on plaanis manustada Tyenne'i, ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tyenne eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib peeringlus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tyenne sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,9 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tyenne'i 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.

RA ja GCA-ga täiskasvanud

Soovitav annus RA (reumatoidartriidi) ja GCA-ga (hiidrakuline arteriit) täiskasvanutele on 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

sJIA-ga lapsed ja noorukid (1-aastased ja vanemad)

Tyenne'i tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: on annus 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: on annus 162 mg (1 süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

pJIA-ga lapsed ja noorukid (2-aastased ja vanemad)

Tyenne'i tavaline annus sõltub patsiendi kehakaalust.

- Kui patsient kaalub **alla 30 kg**: on annus 162 mg (1 süstli sisu), **manustatuna üks kord iga 3 nädala järel.**
- Kui patsient kaalub **30 kg või enam**: on annus 162 mg (1 süstli sisu), **manustatuna üks kord iga 2 nädala järel.**

Tyenne'i manustatakse nahaaluse (subkutaanse) süstena. Alguses võib Tyenne'i süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite Tyenne'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Tyenne'i ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida Tyenne'i patsientidele, kes ei saa endale ise süsti teha, näiteks lastele.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või oma hoolealuse lapse süstimise kohta. Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.

Kui te kasutate Tyenne'i rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tyenne'i 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, on väga tähtis Tyenne'i kasutada täpselt arsti ettekirjutuse järgi. Ärge unustage manustada järgmist annust.

- Kui iganädalase annuse manustamine hilineb vähem kui 7 päeva, manustage annus järgmisel ettenähtud ravipäeval.
- Kui iga 2 nädala järel manustatava 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 Tyenne'i süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga lapsele või noorukile ununeb annus manustamata

Väga tähtis on Tyenne'i 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 Tyenne'i süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate Tyenne'i kasutamise

Te ei tohi Tyenne'i 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 Tyenne põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast Tyenne'i viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: pöörduge otsekohe arsti poole.

Neid esineb sageli: võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

Allergilised reaktsioonid süstimise ajal või pärast seda:

- hingamisraskus, pigistustunne rindkeres või peapööritus
- lööve, sügelus, nõgestõbi, huulte, keele või näo turse

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

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid

Need võivad ilmned kuni 1 inimesel 1000-st

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

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned 1 või enamal inimesel 10-st

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmned kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia)
- vöötohatis (*herpes zoster*)
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega
- lööve ja sügelus, nõgestõbi
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid

- silmapõletik (konjunktiviit)
- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk
- suuhaavand, kõhuvalu
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus
- köha, õhupuudus
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeen, leukopeenia)
- kõrvalekalde maksafunktsiooni testides (maksatsüütide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeen (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 vereraskude (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

Täiendavad 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 Tyenne'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli etiketil ja karbil (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ühte süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordsel perioodil kuni 14 päeva. Süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ja süstel tuleb hävitada, kui seda ei kasutatud 14-päevase perioodi jooksul.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab vöörosakesi, mis ei ole värvitu kuni kahvatukollane või kui mõni süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Süstlit ei tohi loksutada.

Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama kohe, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui süstlit ei kasutata kohe pärast korgi eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut süstlit.

Kui pärast nõela naha sisse torkamist ei ole võimalik kolbi alla vajutada, peate visama süstli torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut süstlit.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tyenne sisaldab

Toimeaine on totsilizumab.

- Üks süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.
- Teised koostisosad on arginiin, histidiin, piimhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi.

Kuidas Tyenne välja näeb ja pakendi sisu

Tyenne on süstelahus. Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

Tyenne on saadaval 0,9 ml süstlis, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust.

Igas pakendis on 1, 4 või 12 süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

Lugege ja järgige seda kasutusjuhendit enne Tyenne'i süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue täitepakendi.

Oluline teave

- Lugege Tyenne'i süstliga kaasas olevat patsiendiinfot, et saada enne selle kasutamist olulist teavet, mida teil on tarvis teada.
- Enne Tyenne'i süstli esmakordset kasutamist laske kindlasti arstil endale või hooldajale näidata, kuidas seda õigesti kasutada. Pange tähele, et süstel on pakendis avatud plastkandikul.
- Pimedad või nägemisprobleemidega isikud ei tohi kasutada Tyenne'i süstlit ilma abistajata, kes on saanud väljaõppe Tyenne'i süstli kasutamiseks.
- Kui teil on mis tahes küsimusi või muresid, pidage nõu oma arstiga.

Tyenne'i süstlite säilitamine

- Hoidke süstlit originaalkarbis külmkapis temperatuuril 2°C kuni 8°C.
- Hoidke süstlit originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Hoidke laste eest kättesaamatus ja varjatud kohas.

Ärge laske Tyenne'i külmuda.

Ärge kasutage Tyenne'i süstlit, kui see on olnud külmunud või jäänud vahetu päikesevalguse kätte, sest see võib põhjustada haigestumist.

Tyenne'i süstli kasutamine

- Süstige Tyenne'i süstliga alati nii, nagu arst on teile selgitanud.
- Tyenne'i süstel on ette nähtud ühe annuse manustamiseks (ühekordseks kasutamiseks).

Ärge andke oma Tyenne'i süstlit kasutamiseks kellelegi teisele. Te võite teist isikut nakatada infektsiooniga või saada temalt infektsiooni.

- Tyenne'i süstlil on läbipaistev nõelakaitse, mis katab nõela pärast süstimise lõpuleviimist.

Ärge kasutage süstlit, kui karp on avatud või rikutud.

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud vastu kõva pinda.

Süstel võib olla katki isegi juhul, kui te ei näe kahjustusi.

Ärge eemaldage nõelakorki süstlilt enne, kui olete valmis süstima.

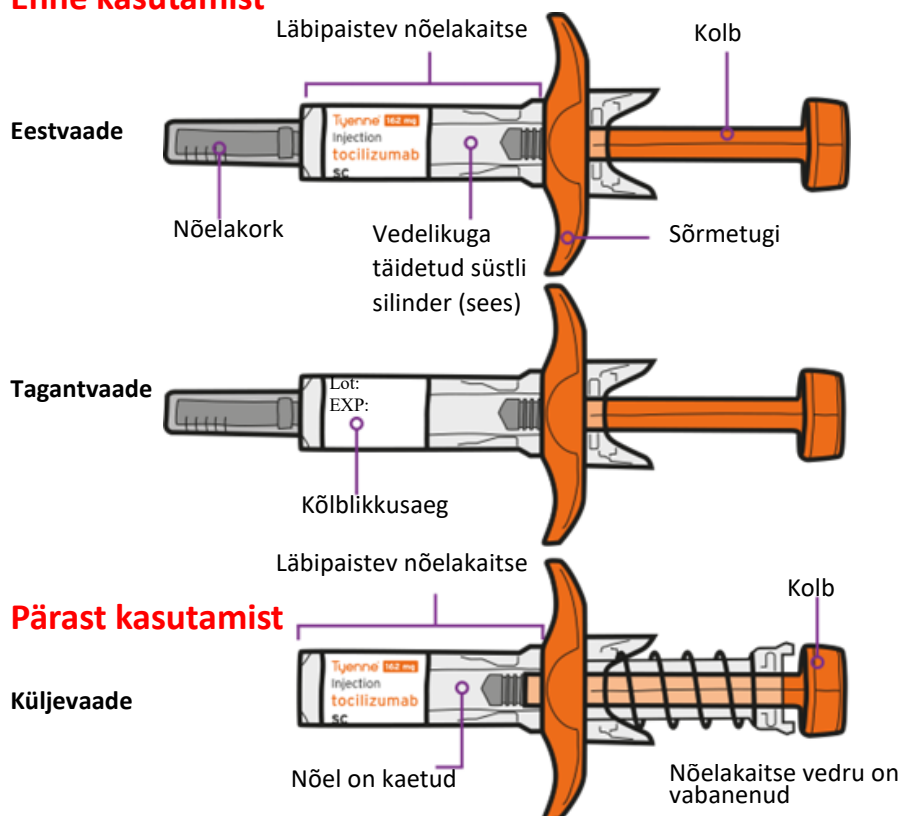
Ärge proovige süstlit korduskasutada, sest see võib põhjustada infektsiooni.

Tyenne'i süstliga reisimine

- Vajadusel, näiteks reisides võib Tyenne'i süstlit säilitada toatemperatuuril 20°C kuni 25°C kuni 14 päeva.
- Visake Tyenne minema, kui see on olnud toatemperatuuril 20°C kuni 25°C ja seda ei ole kasutatud 14 päeva jooksul.
- Lennureisile minnes kontrollige alati koos lennufirma ja oma arstiga, milliseid süstitavaid ravimeid tohib kaasa võtta. Võtke Tyenne alati kaasa käsipagasis, sest lennureisi pagasihoidlad võivad olla väga külmad ja Tyenne võib külmuda.

Teie Tyenne'i süstel

Enne kasutamist



Joonis A

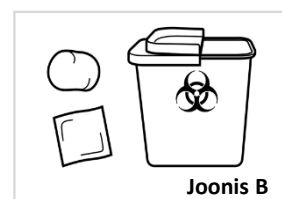
Ärge proovige aktiveerida läbipaistvat nõelakaitset enne süstimist.

SAMM 1. Ettevalmistus süstimiseks

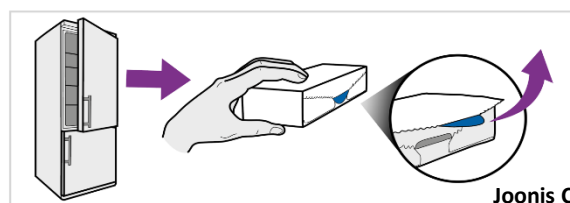
1.1 Seadke valmis puhas tasane aluspind, näiteks laual või tööpinnal hästivalgustatud piirkonnas.

1.2 Vajalikud tarvikud (joonis B):

- 1 alkoholilapike süstekoha puhastamiseks enne süstimist
- 1 steriilne vati- või marlitampoon kasutamiseks pärast süstimist
- 1 teravate esemete konteiner nõelakorgi ja kasutatud süstli ohutuks äraviskamiseks (vt Samm 7 „Visake oma süstel ära“).



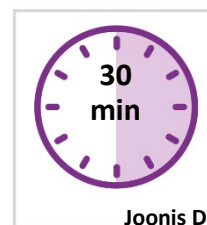
1.3 Võtke Tyenne'i karp külmkapist välja ja avage see (joonis C).



1.4 Võtke Tyenne plastkandik karbist välja:

Asetage süstel koos plastkandikuga puhtale tasasele aluspinnale.

1.5 Jätke süstel plastkandikul enne kasutamist 30 minutiks toatemperatuurile, et ravim saaks soojeneda toatemperatuurini (**joonis D**). Külma ravimi süstimine võib olla ebamugav ja kolvi edasilükkamine võib olla raskendatud.



Ärge kiirendage soojenemist mingil muul viisil, nt mikrolaineahjus, hoides süstlit kuumas vees või vahetu päikesevalguse käes.

Ärge eemaldage nõelalt korki sel ajal, kui lasete Tyenne'i süstlit soojeneda toatemperatuurini.

1.6 Pange tarvikud valmis ja kontrollige oma märkmetest eelmist süstekohta. See on teile abiks selle süste jaoks õige süstekoha valimisel (vt **Samm 8 „Dokumenteeri süste“**).

SAMM 2. Peske käed

2.1 Peske hoolikalt käsi seebi ja veega ning seejärel kuivatage puhta rätiga (**joonis E**).

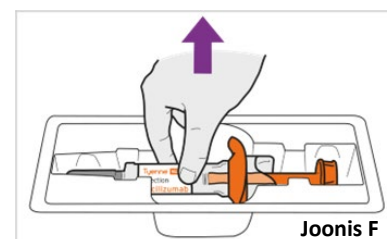


SAMM 3. Kontrollige süstlit

Võtke Tyenne'i süstel plastkandikult välja

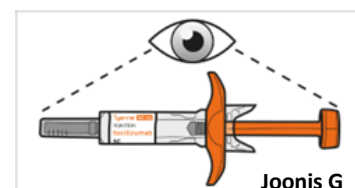
- Võtke süstlist sõrmedega kinni mõlemalt poolt, läbipaistva nõelakaitse keskelt.
- Tõstke süstel kandikult otse üles (**joonis F**).

Ärge tõstke süstlit kolvist ega nõelakorgist. Sedasi võite süstlit kahjustada või aktiveerida läbipaistva nõelakaitse.



3.1 Kontrollige süstlit ja tehke kindlaks, et:

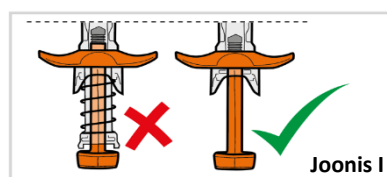
- Süstel, läbipaistev nõelakaitse ja nõelakork on rikkumata ja neil ei ole pragusid (**joonis G**).



- Nõelakork on kindlalt kinnitatud (**joonis H**).



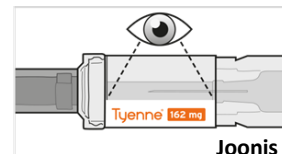
- Nõelakaitse vedru ei ole välja tulnud (**joonis I**)



Ärge kasutage süstlit, kui sellel on mis tahes rikkumise märke. Kui süstel on rikutud, helistage kohe oma arstile või apteekrile ja visake süstel ära teravate esemete konteinerisse (vt **Samm 7 „Visake oma süstel ära“**).

3.2 Kontrollige süstlis olevat vedelikku läbi süstli vaateava ja tehke kindlaks, et:

- Vedelik on selge ja värvitu kuni kahvatukollane ning ei sisalda helbeid ega osakesi (**joonis J**).



Joonis J

Ärge kasutage süstlit, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud, selles osakesi või helbeid või kui süstlil on mis tahes rikkumise märke. Kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud, sisaldab osakesi või helbeid, helistage kohe oma arstile või apteekrile ja visake süstel ära teravate esemete konteinerisse (vt **Samm 7 „Visake oma süstel ära“**).

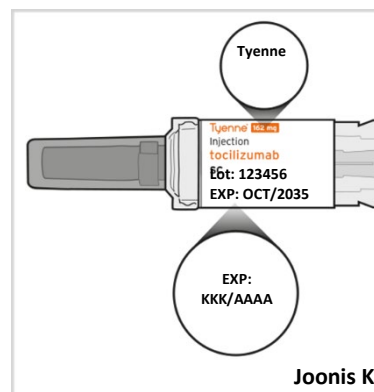
3.3 Kontrollige süstli silti ja veenduge, et:

- Süstlil on ravimi nimi „Tyenne“ (**joonis K**).
- Süstlile märgitud kõlblikkusaeg (EXP) ei ole möödas (**joonis K**).

Ärge kasutage süstlit, kui:

- Süstlil olev nimi ei ole „Tyenne“.
- Süstlile märgitud kõlblikkusaeg on möödas.

Kui sildil ei ole kirjas „Tyenne“ või kui kõlblikkusaeg on möödas, pöörduge kohe oma arsti või apteekri poole ja visake süstel ära teravate esemete konteinerisse (vt **Samm 7 „Visake oma süstel ära“**).



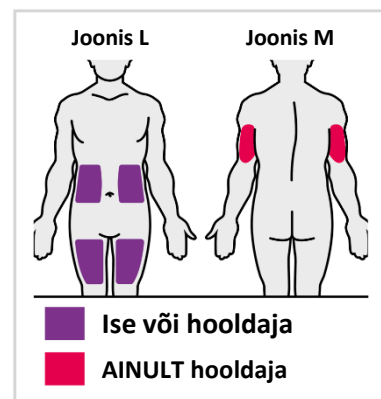
Joonis K

SAMM 4. Valige süstekoht

4.1 Valige süstekoht (joonis L):

- Reie eespind või
- Kõht (alakõht), välja arvatud 5 cm raadiuses naba ümber.
- Kui te süstite teist inimest, võite süstekohana kasutada ka õlavarre välispinda (joonis M).

Ärge proovige süstida ennast ise õlavarre välispinda. Süstige ainult neisse kohtadesse, mis on märgitud joonisel.



4.2 Valige igaks süsteks uus koht (vähemalt 3 cm kaugusel eelmisest süstekohast), et vähendada punetust, ärritust ja teisi nahaprobleeme.

Ärge süstige nahka kohtades, kus nahk on tundlik (valus), verevalumiga, punetav, kõvastunud, armistunud või kus teil on venitusarm, sünnimärk või tätoveering.

Kui teil on psoriaas, siis **ärge** süstige haiguskoldesse ega kohtadesse, kus nahk on punetav, paksenenud, turses või ketendav.

SAMM 5. Puhastage süstekoht

5.1 Pühkige alkoholilapikesega ringjate liigutustega kohta, kuhu kavatsete ravimit süstida, et seda puhastada (joonis N). Laske nahal enne süstimist ära kuivada.

Ärge puhuge peale ega puudutage süstekohta pärast puhastamist.



SAMM 6. Tehke süste

6.1 Eemaldage nõelakork

- Võtke süstel ühte kätte, haarates läbipaistvast nõelakaitsest (joonis O).
- Teise käega tõmmake nõelakork otse ära (joonis O).

Ärge hoidke kolvist kinni sel ajal, kui eemaldate nõelakorki.

Kui teil ei õnnestu nõelakorki eemaldada, peate paluma abi hooldajalt või pöörduma oma arsti poole.

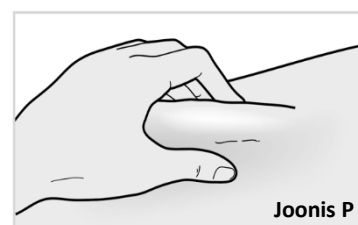
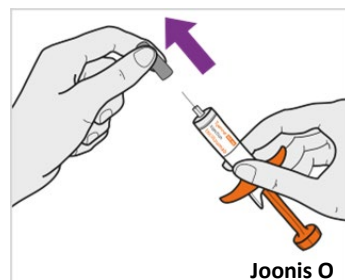
- Visake nõelakork teravate esemete konteinerisse.

Võite märgata vedelikutilku nõela tipus. See on normaalne ja ei mõjuta teie annust.

Pärast nõelakorgi eemaldamist **ärge** puudutage nõela ega laske sellel puutuda vastu mingeid pindu, sest sedasi võite kedagi kogemata nõelaga torgata.

6.2 Võtke nahk volti

- Vaba käega võtke nahk õrnalt volti selles kohas, kuhu te kavatsete ravimit süstida (ärge muljuge ja ärge katsuge puhastatud piirkonda),



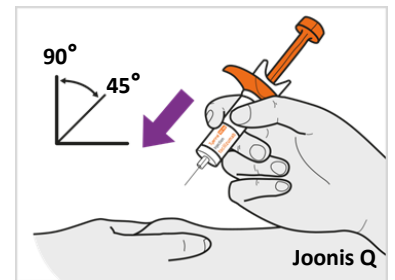
ning hoidke seda kindlalt, et vältida ravimi lihasesse süstimist (**joonis P**). Lihasesse süstimisel võib süste olla ebameeldiv.

6.3 Torgake nõel sisse

Hoidke süstlit käes nagu pliiatsit.

- Kiire lühikese liigutusega torgake nõel lõpuni nahavolti 45° kuni 90° nurga all (**joonis Q**). Kasutage süstimiseks sellist nurka, nagu teie arst on teile selgitanud.

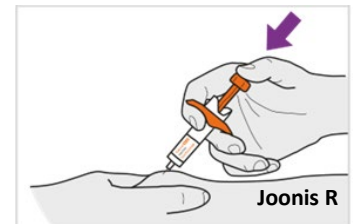
Tähtis on süstida ravimit õige nurga all, et see jõuaks naha alla (rasvkoesse), vastasel korral võib süste olla valulik ja ravim ei pruugi toimida.



6.4 Süstige

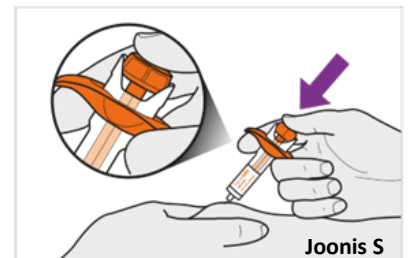
- Suruge pöidlaga kolb ettevaatlikult lõpuni alla (**joonis R**).
- Vajutage kolb lõpuni sisse, et manustada kogu annus, kuni kolb ei liigu enam edasi (**joonis S**).

Ärge tõmmake nõela nahast välja kohe, kui kolb on lõpuni surutud.



6.5 Lõpetage süstimine

- Hoidke süstlit kindlalt sama nurga all, nagu selle sisestasite, ilma süstlit liigutamata.
- Eemaldage aeglaselt oma põial kolvilt. Kolb liigub üles. Turvamehhanism tõmbab nõela nahast välja ja katab nõela (**Joonis T**).
- Vabastage nahavolt



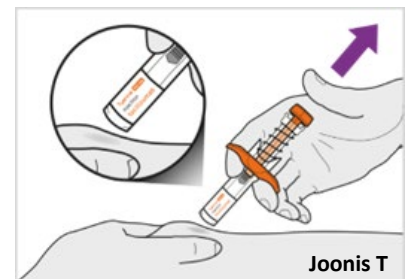
Oluline: helistage kohe oma arstile, kui:

- Läbipaistev nõelakaitse ei kata nõela pärast süstimist.

Vale koguse süstimine võib rikkuda teie ravi.

Ärge korduskasutage süstlit, isegi mitte juhul kui osa ravimist jäi süstimata.

Ärge proovige nõelale korki tagasi panna, sest sedasi võite ennast nõelaga torgata.



6.6 Pärast süstimist

Kui märkate süstekohal verd või vedelikku, suruge ettevaatlikult nahale vati- või marlitampoon (**joonis U**). Vajadusel võite panna plaastri.

Ärge hõõruge süstekohta.



SAMM 7. Visake kasutatud süstel ära

7.1 Visake kasutatud süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (**joonis V**).

Kui teil ei ole teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada majapidamiskonteinerit, millel on järgmised omadused:

- Valmistatud vastupidavast plastist;
- Tihedalt suletav torkekindla kaanega, millest teravad esemed ei saa läbi tulla;
- Püsib kasutamise ajal stabiilselt püstises asendis;
- Lekkekindel ning
- Nõuetekohaselt märgistatud, hoiatamaks konteineris olevate ohtlike jäätmete eest.

Kui teie teravate esemete konteiner hakkab täis saama, siis peate järgima kohalikke juhendeid, kuidas teravate esemete konteinerit õigesti ära visata.

Ärge visake kasutatud süstleid minema koos olmeprügiga.

Ärge visake teravate esemete konteinerit minema koos olmeprügiga, välja arvatud juhul, kui kohalikud juhendid seda lubavad.

Ärge korduskasutage teravate esemete konteinerit.

Hoidke Tylene'i süstleid ja teravate esemete konteinerit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

SAMM 8. Märkige süste üles

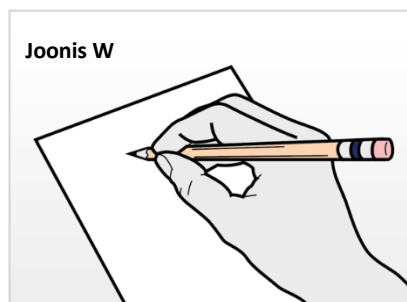
8.1 Et aidata meeles pidada, millal ja kuhu teha järgmine süste, märkige üles süste kuupäev, kellaaeg ja täpne koht, kuhu te ennast süstisite (**joonis W**).

Samuti võib olla abiks, kui kirjutate üles süstimisel tekkivad mis tahes küsimused või probleemid, et saaksite nendest arstiga rääkida.

Kui teil on küsimusi või muresid seoses Tylene'i süstliga, pöörduge palun oma arsti poole, kes teab, kuidas Tylene'i kasutada.



Joonis V



Joonis W

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tyenne 162 mg süstelahus pen-süstlis totsilizumab

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

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks käesolevale infolehele antakse teile **patsiendi ohutuskaart**, mis sisaldab tähtsat ohutusalast teavet, millest peate olema teadlik enne Tyenne'iga ravi alustamist ja ravi ajal.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Tyenne ja milleks seda kasutatakse

Tyenne 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. Tyenne'i 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.

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

Tyenne'i kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis teise RA ravimiga, mille nimetus on metotreksaat. Kuid Tyenne'i võib manustada ka üksinda, kui arst leiab, et metotreksaat on teile sobimatu.

- **hiidrakuliseks arteriidiks (GCA) nimetatud arterite haigusega täiskasvanute raviks**. Seda haigust põhjustab organismi suurimate, eriti pea- ja kaelapiirkonda verrega varustavate arterite põletik. Sümptomiteks on peavalu, väsimus (kurnatus) ja lõuavalu. Haiguse tagajärjel võib tekkida insult või pimedus.

Tyenne 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. Tyenne'i 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.

Tyenne'i kasutatakse sJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotrektsaadiga või ilma.

- **aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidiga (pJIA) 12-aastaste ja vanemate laste ning noorukite raviks.** See on põletikuline haigus, mis põhjustab ühe või enama liigese valu ja turset.

Tyenne'i kasutatakse pJIA sümptomite leevendamiseks ja seda võib kasutada kombinatsioonis metotrektsaadiga või ilma.

2. Mida on vaja teada enne Tyenne'i kasutamist

Tyenne'i ei tohi kasutada

- kui teie või lapseas patsient, kelle eest te hoolt kannate, olete otsustanud või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil või lapseas patsiendil, kelle eest te hoolt kannate, on äge raske infektsioon.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, rääkige sellest arstile. Ärge Tyenne'i kasutage.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tyenne'i 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 Tyenne'i 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.** Tyenne'i toimet 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 Tyenne'iga 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 infektsioosinähud.
- 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 Tyenne'i kasutamist võib arst teha vereanalüüsi teie maksatalitluse kontrollimiseks.
- **Kui patsienti on hiljuti vaksineeritud** või on vaksineerimine plaanis, rääkige sellest oma arstile. Enne Tyenne'iga ravi alustamist peavad kõikidele patsientidele olema tehtud kõik vaktsinatsioonid. Tyenne'i ravi ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil on **vähk**. Arst otsustab, kas teile tohib Tyenne'i manustada.
- Rääkige oma arstile sellest, kui teil esinevad **südamehaiguse riskitegurid**, nagu kõrge vererõhk ja kõrge kolesteroolitase. Neid on vaja Tyenne'i ravi ajal jälgida.
- Kui teil on keskmise raskusega või rasked **neerufunktsiooni häired**, siis arst jälgib teid.
- Kui teil esinevad **püsivad peavalud**.

Arst teeb enne Tyenne'i manustamist vereanalüüsi, et kindlaks teha, kas teil on madal vere valgeliblede arv, madal vereliistakute arv või kõrge maksaensüümide aktiivsus.

Lapsed ja noorukid

Tyenne pen-süstlit ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 12 aasta.

Tyenne'i ei tohi manustada sJIA-ga (süsteemse juveniilse idiopaatilise artriidiga) lastele, kes kaaluvad alla 10 kg.

Kui lapsel on kunagi esinenud **makrofaagide aktivatsiooni sündroom** (teatud vererakkude aktiveerumine ja kontrollimatu vohamine), rääkige sellest oma arstile. Arst peab otsustama, kas talle võib Tyenne'i manustada.

Muud ravimid ja Tyenne

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid. Tyenne 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

Vaksineerimiste kohta vt palun eespool hoiatuste lõiku.

Kliinilise kogemuse puudumise tõttu ei soovitata Tyenne'i kasutada koos RA, sJIA, pJIA või GCA teiste bioloogiliste ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Tyenne'i 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.

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu.

Lõpetage rinnaga toitmise, kui teile on plaanis manustada Tyenne'i, ning pidage nõu oma arstiga. Enne rinnaga toitmise alustamist peab viimasest ravist olema möödunud vähemalt 3 kuud. Ei ole teada, kas Tyenne eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim võib põhjustada peeringlust. Kui teil tekib peeringlus, ärge juhtige autot ega töötage masinatega.

Tyenne sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 0,9 ml annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tyenne'i 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.

RA ja GCA-ga täiskasvanud

Soovitav annus (reumatoidartriidi) ja GCA-ga (hiidrakuline arteriit) täiskasvanutel on 162 mg (1 pen-süstli sisu), manustatuna üks kord nädalas.

sJIA-ga noorukid (12-aastased ja vanemad)

Tyenne'i 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.

pJIA-ga noorukid (12-aastased ja vanemad)

Tyenne'i 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**.

Tyenne'i manustatakse nahaaluse (*subkutaanse*) süstena. Alguses võib Tyenne'i süstida teie arst või meditsiiniõde. Samuti võib arst otsustada, et võite Tyenne'i ise süstida. Sellisel juhul õpetatakse teile, kuidas Tyenne'i ise süstida. Lapsevanemaid ja hooldajaid õpetatakse, kuidas süstida Tyenne'i patsientidele, kes ei saa seda endale ise süstida.

Rääkige oma arstiga, kui teil on küsimusi enda või noorukieas patsiendi, kelle eest te hoolt kannate, süstimise kohta. Käesoleva infolehe lõpust leiate üksikasjalikud ravimi manustamise juhised.

Kui te kasutate Tyenne'i rohkem, kui ette nähtud

Kuna Tyenne'i 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 Tyenne'i 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 Tyenne'i süstida, helistage oma arstile või apteekrile.

Kui pJIA-ga nooruk jätab või unustab annuse manustamata

Väga tähtis on Tyenne'i 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 Tyenne'i süstida, helistage arstile või apteekrile.

Kui te lõpetate Tyenne'i kasutamise

Te ei tohi Tyenne'i 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 Tyenne põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad tekkida 3 kuud pärast Tyenne'i viimase annuse manustamist või isegi hiljem.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed: 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

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

Tõsiste infektsioonide nähud:

- palavik ja külmavärinad
- suu- või nahavillid
- kõhuvalu

Maksakahjustuse nähud ja sümptomid

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

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

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

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda 1 või enamal inimesel 10-st

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

Sageli esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 10-st

- kopsupõletik (pneumoonia)
- vöötohatis (*herpes zoster*)
- ohatis (suu *herpes simplex*), villid
- nahainfektsioon (tselluliit), mõnikord koos palaviku ja külmavärinatega
- lööve ja sügelus, nõgestõbi
- allergilised (ülitundlikkus-)reaktsioonid
- silmapõletik (konjunktiviit)

- peavalu, pearinglus, kõrge vererõhk
- suuhaavand, kõhuvalu
- vedelikupeetus (tursed) alajäsemetes, kehakaalu tõus
- köha, õhupuudus
- madal vere valgeliblede arv, mida näitab vereanalüüs (neutropeenია, leukopeenia)
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
- bilirubiinisalduse suurenemine, mida näitavad vereanalüüsid
- madal fibrinogeeni (vere hüübimisprotsessiga seotud valk) sisaldus veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 100-st

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

Harva esinevad kõrvaltoimed:

Need võivad ilmneda kuni 1 inimesel 1000-st

- Stevensi-Johnsoni sündroom (nahalööve, millele võib järgneda raske villide teke ja naha irdumine)
- surmaga lõppevad allergilised reaktsioonid (anafülaksia [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

Täiendavad 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 Tyenne'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja karbil (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida pen-süstlid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ühte pen-süstlit võib hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordsel perioodil kuni 14 päeva. Pen-süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ja pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei kasutatud 14-päevase perioodi jooksul.

Ärge kasutage ravimit, mis on hägune või sisaldab vöörosakesi, mis ei ole värvitu kuni kahvatukollane või kui mõni pen-süstli osa tundub olevat kahjustatud.

Pen-süstlit ei tohi loksutada. Pärast korgi eemaldamist peab süstimist alustama kohe, et vältida ravimi kuivamist ja nõela ummistumist. Kui pen-süstlit ei kasutata kohe pärast korgi eemaldamist, peate selle viskama torkekindlasse konteinerisse ja kasutama uut pen-süstlit.

Kui oranž kolvivors pärast aktiveerimisnupule vajutamist ei liigu, tuleb pen-süstel visata torkekindlasse konteinerisse. **Ärge** proovige seda pen-süstlit uuesti kasutada. Ärge korrake süstimist teise pen-süstliga. Helistage abi saamiseks oma arstile.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tyenne sisaldab

- Toimeaine on totsilizumab.
Üks pen-süstel sisaldab 162 mg totsilizumabi 0,9 ml-s.
- Teised koostisosad on arginiin, histidiin, piimhape, naatriumkloriid, polüsorbaat 80, vesinikkloriidhape (E507) ja/või naatriumhüdroksiid (E524), süstevesi.

Kuidas Tyenne välja näeb ja pakendi sisu

Tyenne on süstelahus. Lahus on selge ja värvitu kuni kahvatukollane.

Tyenne on saadaval 0,9 ml pen-süstlis, mis sisaldab 162 mg totsilizumabi süstelahust.

Igas pakendis on 1 või 4 pen-süstlit. Mitmikpakendis on 12 pen-süstlit (3 pakendit, igas 4 pen-süstlit). **Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.**

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

Lugege hoolikalt seda kasutusjuhendit, enne kui hakkate kasutama oma Tyenne pen-süstlit.

Lugege ja järgige Tyenne'i pen-süstliga kaasas olevat kasutusjuhendit enne selle kasutamist ja iga kord, kui saate uue täitepakendi. Selles võib olla uut infot. See info ei asenda vajadust rääkida oma haigusest või ravist arstiga.

Kui teil on Tyenne'i pen-süstli kasutamise kohta mis tahes küsimusi, pöörduge palun oma arsti poole.

Oluline info

- Lugege pen-süstliga kaasas olevat patsiendiinfot, et saada enne selle kasutamist olulist teavet, mida teil on tarvis teada.
- Enne pen-süstli esmakordset kasutamist laske kindlasti arstil endale näidata, kuidas seda õigesti kasutada.
- **Ärge** kunagi proovige Tyenne'i pen-süstlit lahti võtta.
- Süstige Tyenne'i alati nii, nagu arst on teile selgitanud.

Tyenne'i pen-süstli kasutamine

- Pen-süstel on ette nähud ravimi süstimiseks kas ise või hooldaja abiga.
- Pen-süstel on ette nähtud koduseks kasutamiseks.
- **Tyenne'i võivad endale ise süstida ka lapsed, kui seda peavad õigeks nii arst kui ka hooldaja.**
- **Ärge** korduskasutage pen-süstlit. Pen-süstel on ette nähtud ainult ühe annuse manustamiseks (ühekordseks kasutamiseks).
- **Ärge** andke oma pen-süstlit kasutamiseks kellelegi teisele. Te võite teist isikut nakatada infektsiooniga või saada temalt infektsiooni.
- **Ärge** võtke pen-süstlilt läbipaistvat korki enne, kui olete valmis ennast süstima.
- **Ärge** kasutage pen-süstlit, kui sellel on rikkumise tunnuseid või kui see on maha kukkunud.

Tyenne'i pen-süstlite säilitamine

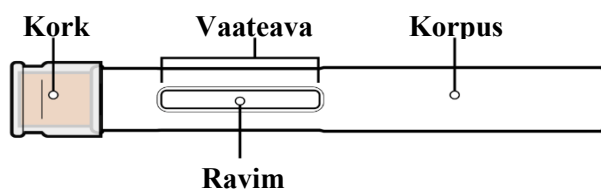
- Hoidke Tyenne'i külmkapis temperatuuril 2°C kuni 8°C.
- Hoidke kasutamata pen-süstleid originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- **Mitte** lasta külmuda. Kui Tyenne on külmunud, visake see ära teravate esemete konteinerisse.
- Hoidke Tyenne'i kaitstult kuumuse või vahetu päikesevalguse eest.
- Hoidke pen-süstlit laste eest kättesaamatus ja varjatud kohas.
- Tyenne'i võib säilitada toatemperatuuril 20°C kuni 25°C originaalkarbis kuni 14 päeva jooksul.
- Visake Tyenne minema teravate esemete või torkekindlasse konteinerisse, kui see on olnud külmkapist väljas üle 14 päeva. Toatemperatuuril hoitud ravimit ei tohi panna külmkappi tagasi.

Tyenne'i pen-süstliga reisimine

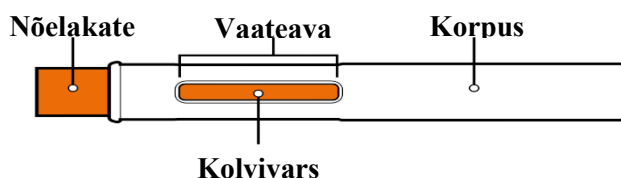
- Lennureisile minnes kontrollige alati koos lennufirma ja oma arstiga, milliseid süstitavaid ravimeid tohib kaasa võtta. Võtke Tyenne alati kaasa käsipagasis, sest lennureisi pagasihoidlad võivad olla väga külmad ja Tyenne võib külmuda.

Teie Tyenne'i pen-süstel

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



SAMM 1. Ettevalmistus süstimiseks

1.1 Seadke valmis puhas tasane aluspind, näiteks laual või tööpinnal hästivalgustatud piirkonnas.

1.2 Pange käepärast järgmised tarvikud (ei ole pakendis kaasas) (vt **joonis A**):

- Steriilne vati- või marlitampoon
- Alkoholilapike
- Teravate esemete konteiner (vt Samm 8 „Visake oma pen-süstel ära“).

1.3 Võtke pen-süstlit sisaldav karp külmkapist välja.

Ärge hoidke pen-süstlit külmkapist väljas kauem kui 14 päeva enne kasutamist.

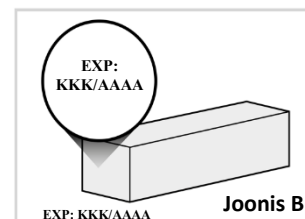
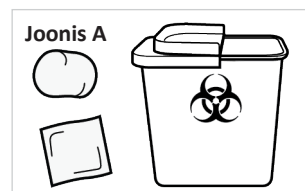
1.4 Kontrollige karbist kõlblikkusaega ja veenduge, et see ei ole möödas (vt **joonis B**).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas.

1.5 Võtke kinnine kandikupakend karbist välja. Kontrollige pakendit mis tahes kahjustuste suhtes ja veenduge, et pakendi kõlblikkusaeg ei ole möödas.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödas, sest see ei pruugi olla ohutu.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui märkate, et pakend on **rikutud** või tundub, et see on olnud **avatud**.



1.6 Jätke kinnine pakend enne kasutamist 45 minutiks ettevalmistatud aluspinnale, et pen-süstlis olev ravim saaks soojeneda toatemperatuurini (vt **joonis C**).

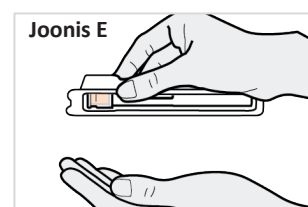
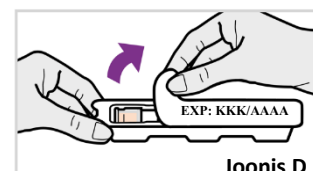
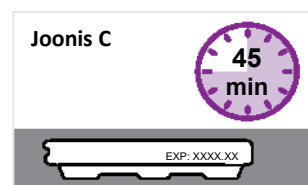
Märkus. Kui te seda ei tee, võib süstimine olla ebameeldiv ja süstimiseks võib kuluda rohkem aega.

Ärge soojendage ravimit mingil muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuumas vees või vahetu päikesevalguse käes.

Hoidke Tyenne'i laste eest kättesaamatus kohas.

1.7 Rebige kandikult kate ära (vt **joonis D**) ning pöörake kandik ümber, et ühekordne pen-süstel sealt välja võtta (vt **joonis E**).

Ärge eemaldage pen-süstlilt läbipaistvat korki enne, kui olete süstimiseks valmis, et ennetada vigastusi.



SAMM 2. Kontrollige oma pen-süstlit

2.1 Kontrollige pen-süstlit ja tehke kindlaks, et see ei ole rikutud ja sellel ei ole pragusid (vt **joonis F**).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui märkate sellel kahjustusi või kui see on maha kukkunud.

2.2 Kontrollige pen-süstli silti ja veenduge, et:

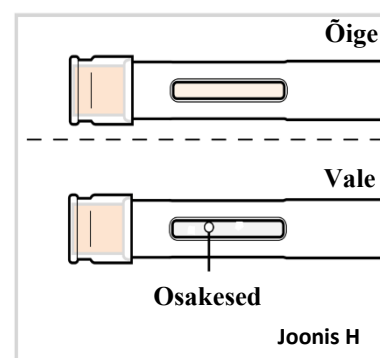
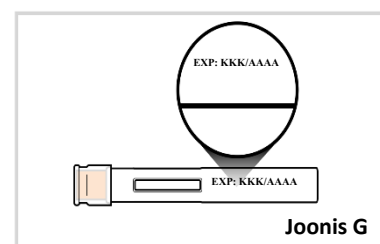
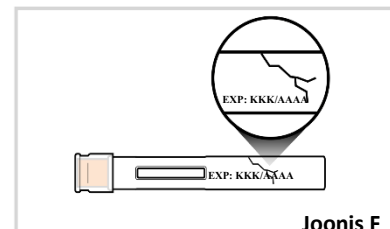
- Pen-süstlil on ravimi nimi „Tyenne“
- Pen-süstlile märgitud kõlblikkusaeg (EXP) ei ole möödas (vt joonis G).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui sildil olev nimi ei ole „Tyenne“ või kui sildile märgitud kõlblikkusaeg on möödas.

2.3 Vaadake ravimit läbi vaateava. Veenduge, et ravim on **selge ja värvitu kuni kahvatukollane** ja ei sisalda helbeid ega osakesi (vt **joonis H**).

Märkus. Õhumullid ravimis on normaalne leid.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud, selles on klompe või osakesi, sest selle kasutamine ei pruugi olla ohutu.



SAMM 3. Peske käed

3.1 Peske hoolikalt käsi seebi ja veega ning seejärel kuivatage puhta rätiga (vt **joonis I**).



SAMM 4. Valige süstekoht

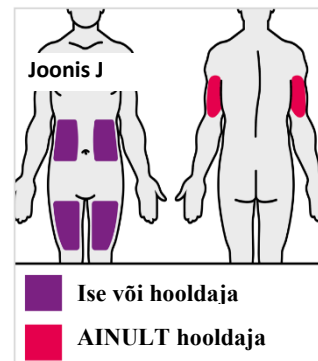
4.1 Kui süstite ennast ise, siis võite kasutada järgmisi süstekohti:

- Reie eespind
- Kõht, välja arvatud 5 cm raadiuses naba ümber
- Kui süste teeb hooldaja, võib süstekohana kasutada ka õlavarre välispinda (vt **joonis J**).

Märkus. Valige igaks süsteks uus koht, et vältida punetust, ärritust ja teisi nahaprobleeme.

Ärge süstige nahka kohtades, kus nahk on tundlik (valus), verevalumiga, punetav, kõvastunud, ketendav või kus on haiguskolle, sünnimärk, arm, venitusarm või tätoveering.

Ärge süstige pen-süstli abil läbi riiete.



SAMM 5. Puhastage süstekoht

5.1 Pühkige kohta, kuhu kavatsete ravimit süstida, alkoholilapikesega, et seda puhastada (vt **joonis K**). Laske nahal ära kuivada.

Ärge puhuge sinna peale ega puudutage süstekohta pärast puhastamist.



SAMM 6. Tehke süste

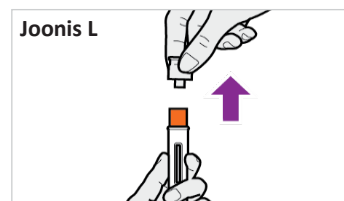
6.1 Kui olete valmis süstima, hoidke pen-süstlit ühes käes, läbipaistva korgiga üleval, nii et pen-süstli ots on suunatud üles.

Teise käega tõmmake läbipaistev kork pen-süstlilt kindla liigutusega otse ära, vältides keeramist (vt **joonis L**).

Märkus. Kasutage pen-süstlit **kohe** pärast korki eemaldamist, et vältida selle saastumist.

Ärge kunagi proovige nõelale korki tagasi panna, ka mitte pärast süste tegemist.

Ärge puudutage nõelakatet (oranž osa pen-süstli tipus), sest sedasi võite ennast kogemata nõelaga torgata.



- 6.2 Visake läbipaistev kork ära.
- 6.3 Pöörake pen-süstlit nii, et oranž nõelakate osutab allapoole.
- 6.4 Hoidke pen-süstlit käes nii, et te näete vaateava.
- 6.5 Asetage pen-süstel oma naha vastu 90-kraadise nurga all (täisnurk) (vt **joonis M**).

Märkus. Selleks, et süstiksite ravimit kindlasti naha alla (rasvkoesse), jälgige, et te **ei hoiaks** pen-süstlit mingi muu nurga all.

Märkus. **Ärge** pigistage nahka volti.

Selleks, et te süstiksite kindlasti kogu annuse, lugege enne alustamist läbi kõik sammud alates 6.6-st kuni 6.9-ni:

- 6.6 Suruge pen-süstel ühe sujuva liigutusega tugevalt vastu nahka, kuni kuulete **esimest klõpsu**. Süstimise ajal näete vaateavas, kuidas oranž kolvivar selle all liigub (see tähendab, et süstimine on alanud) (vt **joonis N**).

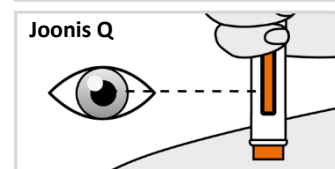
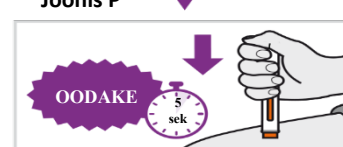
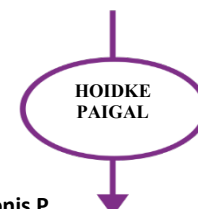
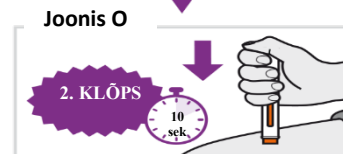
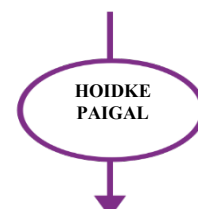
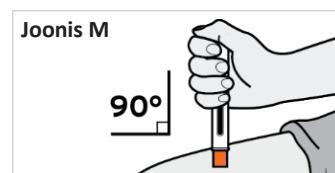
- 6.7 OODAKE ja hoidke pen-süstlit paigal, kuni kuulete **teist klõpsu**. Selleks võib kuluda kuni 10 sekundit. HOIDKE pen-süstlit ikka veel paigal (vt **joonis O**).

- 6.8 Pärast teise klõpsu kuulmist oodake veel ja lugege aeglaselt viieni. Sel ajal tuleb pen-süstlit jätkuvalt PAIGAL HOIDA, et kogu annus saaks kindlasti süstitud (vt **joonis P**).

Ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles enne, kui olete kindel, et 5 sekundit on möödas ja ravim on täielikult süstitud.

- 6.9 Hoides endiselt pen-süstlit paigal, kontrollige vaateavast, kas oranž kolvivar on täielikult vaateavas nähtaval ja ei liigu enam (vt **joonis Q**).

Märkus. Kui oranž kolvivar ei ole lõpuni alla liikunud või kui te arvate, et te ei saanud täielikku süstet, helistage oma arstile. **Ärge** proovige süstet uue pen-süstliga korrata.

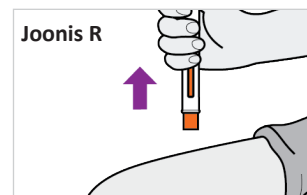


SAMM 7. Eemaldage pen-süstel ja kontrollige seda

7.1 Kui süste on lõpule viidud, tõstke pen-süstel nahalt otse üles (vt **joonis R**).

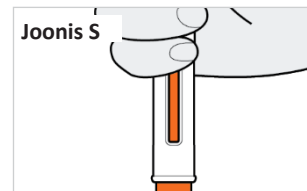
Märkus. Nõelakate libiseb alla ja katab nõela.

Ärge pange korki pen-süstlile tagasi.



7.2 Kontrollige vaateavast, et oranž kolvivars on lõpuni alla liikunud (vt **joonis S**).

Märkus. Kui oranž kolvivars ei ole lõpuni alla liikunud või kui te arvate, et te ei saanud täielikku süstet, helistage oma arstile. **Ärge** proovige süstet uue pen-süstliga korrata.



7.3 Kui märkate süstekohal verd, suruge nahale vati- või marlitampooniga, kuni veritsus lõpeb (vt **joonis T**).

Ärge hõõruge süstekohta.



SAMM 8. Visake oma pen-süstel ära

8.1 Visake oma pen-süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (vt **joonis U**).

Ärge pange läbipaistvat korki pen-süstlile tagasi.

Ärge visake oma pen-süstlit ära koos olmeprügiga.

Ärge korduskasutage pen-süstlit.

Kui teil **ei ole** teravate esemete konteinerit, siis võite kasutada majapidamiskonteinerit, millel on järgmised omadused:

- valmistatud vastupidavast plastist;
- tihedalt suletav torkekindla kaanega, millest teravad esemed ei saa läbi tulla;
- püsib kasutamise ajal stabiilselt püstises asendis;
- lekkekindel ning
- nõuetekohaselt märgistatud, hoiatamaks konteineris olevate ohtlike jäätmete eest.

Kui teie teravate esemete konteiner hakkab täis saama, siis peate järgima kohalikke juhiseid, kuidas teravate esemete konteinerit õigesti ära visata.

Ärge visake teravate esemete konteinerit minema koos olmeprügiga, välja arvatud juhul, kui kohalikud juhised seda lubavad.

Ärge korduskasutage teravate esemete konteinerit.

Hoidke teravate esemete konteinerit alati laste eest kättesaamatus kohas.



SAMM 9. Märkige süste üles

9.1 Märkige üles süste kuupäev ja süstekoht (vt **joonis V**).

Märkus. See on abiks, et meeles pidada, millal ja kuhu tuleb teha järgmine süste.

