

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tofidence 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 20 mg tosilitsumabia*

Yksi 4 ml:n injektioampulli sisältää 80 mg tosilitsumabia* (20 mg/ml).

Yksi 10 ml:n injektioampulli sisältää 200 mg tosilitsumabia* (20 mg/ml).

Yksi 20 ml:n injektioampulli sisältää 400 mg tosilitsumabia* (20 mg/ml).

*yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) tuotettu humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka kohdentuu ihmisen interleukiini 6 (IL-6) -reseptoriin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 5,9–6,5 ja osmolaarisuus on 140–200 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tofidence on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa:

- vaikean, aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuisille, joita ei aiemmin ole hoidettu MTX:lla
- aikuispotilaiden kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito yhdellä tai useammalla tautiprosessia hidastavalla reumalääkkeellä (DMARD) tai tuumorinekrositekin (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

Tofidence-valmistetta voidaan antaa monoterapiana näille potilaille, jos he eivät siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi heille.

Tofidence-valmisteen on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysisistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Tofidence on tarkoitettu koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja jotka tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa.

Tofidence on tarkoitettu 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole

tuottanut riittävää hoitovastetta. Tofidence-valmistetta voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Tofidence on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon (pJIA; reumatekijä positiivinen tai negatiivinen ja laajentunut oligoartriitti), kun aikaisempi hoito MTX:lla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Tofidence-valmistetta voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa nivelreuman, COVID-19-taudin, yleisoireisen lastenreuman tai polyartriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Kaikille tosilitsumabihoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Annostus

Nivelreumapotilaat

Suosittelun annostus on 8 mg/kg. Lääke annostellaan neljän viikon välein.

Yli 100 kg painaville potilaille ei suositella 800 mg:aa ylittäviä kerta-annoksia (ks. kohta 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole arvioitu yli 1,2 g:n annoksia (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttaminen poikkeavien laboratorioarvojen takia (ks. kohta 4.4).

- Poikkeavat maksaentsyymit

| Laboratorioarvo | Toimenpide |
|---|---|
| > 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä tosilitsumabiannosta 4 mg:aan/kg tai keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet. Aloita uudelleen annoksella 4 mg/kg tai 8 mg/kg, kliinisen tilan mukaan. |
| > 3–5 x viitevälin yläraja (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4). | Keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja. Jos arvot nousevat uudestaan > 3 x viitevälin yläraja, lopeta tosilitsumabihoito. |
| > 5 x viitevälin yläraja | Lopeta tosilitsumabihoito. |

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin tosilitsumabilla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on < 2 x 10⁹/l.

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ⁹ /l) | Toimenpide |
|---|--|
| ANC > 1 | Jatka samalla annoksella. |
| ANC 0,5–1 | Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita tosilitsumabihoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan. |
| ANC < 0,5 | Lopeta tosilitsumabihoito. |

- Pieni trombosyyttien määrä

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ³ /µl) | Toimenpide |
|--|--|
| 50–100 | Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun trombosyyttien määrä nousee tasolle > 100 x 10 ³ /µl, aloita tosilitsumabihoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan. |
| < 50 | Lopeta tosilitsumabihoito. |

COVID-19-potilaat

COVID-19-taudin hoitoon suositeltu annostus potilaille, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa, on 60 minuuttia kestävä 8 mg/kg kertainfuusio laskimoon, ks. kohta 5.1. Jos kliiniset oireet tai löydökset pahenevat tai eivät lievene ensimmäisen annoksen jälkeen, voidaan antaa yksi 8 mg/kg tosilitsumabilisäinfuusio. Kahden infuusion välisen ajan pitää olla vähintään 8 tuntia.

Yli 100 kg painaville potilaille ei suositella 800 mg:aa ylittäviä kerta-annoksia (ks. kohta 5.2).

Tosilitsumabin antoa ei suositella COVID-19-potilaille, joilla on jokin seuraavista poikkeavista laboratorioarvoista:

| <u>Laboratoriotestityyppi</u> | <u>Laboratorioarvo</u> | <u>Toimenpide</u> |
|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Maksaentsyymit | ≥ 10 x viitevälin yläraja | Tosilitsumabin antoa ei suositella |
| Absoluuttinen neutrofiilimäärä | < 1 x 10 ⁹ /l | |
| Trombosyyttien määrä | < 50 x 10 ³ /µl | |

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Suosittu annostus yli 2-vuotiaille potilaille on 8 mg/kg joka toinen viikko 30 kg tai sitä enemmän painaville potilaille tai 12 mg/kg joka toinen viikko alle 30 kg painaville potilaille. Annos on laskettava potilaan painon mukaan joka antokerralla. Annosmuutoksia tehdään vain, jos potilaan paino ajan mittaan muuttuu pysyvästi.

Laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tosilitsumabihoiton keskeyttämistä suositellaan, jos yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkevalmisteiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai anto on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoiton lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

| Laboratorioarvo | Toimenpide |
|----------------------------|--|
| > 1–3 x viitevälin yläraja | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet. |
| > 3–5 x viitevälin yläraja | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja. |
| > 5 x viitevälin yläraja | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabihoiton lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ⁹ /l) | Toimenpide |
|--|---|
| ANC > 1 | Jatka samalla annoksella. |
| ANC 0,5–1 | Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun ANC nousee tasolle > 1 x 10 ⁹ /l, aloita tosilitsumabihoito uudelleen. |
| ANC < 0,5 | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabihoiton lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

- Pieni trombosyyttien määrä

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ³ /μl) | Toimenpide |
|--|--|
| 50–100 | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun trombosyyttien määrä nousee tasolle > 100 x 10 ³ /μl, aloita tosilitsumabihoito uudelleen. |
| < 50 | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabioidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

Ei ole riittävästi kliinisiä tietoja, jotta voitaisiin arvioida tosilitsumabiannoksen pienentämisen vaikutukset yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, joiden laboratorioarvot ovat olleet poikkeavia.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste on havaittavissa 6 viikon kuluessa tosilitsumabioidon aloittamisesta. Ellei potilaan tilassa tapahdu paranemista tänä aikana, hoidon jatkamista pitää arvioida huolellisesti uudelleen.

Polyartriittia sairastavat potilaat

Suosittelun annostus yli 2-vuotiaille potilaille on 8 mg/kg kerran joka 4. viikko 30 kg tai sitä enemmän painaville potilaille tai 10 mg/kg kerran joka 4. viikko alle 30 kg painaville potilaille. Annos on laskettava potilaan painon mukaan joka antokerralla. Annosmuutoksia tehdään vain, jos potilaan paino ajan mittaan muuttuu pysyvästi.

Laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tosilitsumabioidon keskeyttämistä suositellaan, jos polyartriittia sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkevalmisteiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai anto on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabioidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

| Laboratorioarvo | Toimenpide |
|----------------------------|--|
| > 1–3 x viitevälin yläraja | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet. |

| | |
|----------------------------|--|
| > 3–5 x viitevälin yläraja | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä tosilitsumabihoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja. |
| > 5 x viitevälin yläraja | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabioidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ⁹ /l) | Toimenpide |
|---|--|
| ANC > 1 | Jatka samalla annoksella. |
| ANC 0,5–1 | Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita tosilitsumabihoito uudelleen. |
| ANC < 0,5 | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabioidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

- Pieni trombosyyttien määrä

| Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ³ /μl) | Toimenpide |
|--|--|
| 50–100 | Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä tosilitsumabihoito. Kun trombosyyttien määrä nousee tasolle > 100 x 10 ³ /μl, aloita tosilitsumabihoito uudelleen. |
| < 50 | Lopeta tosilitsumabihoito. Päätöksen tosilitsumabioidon lopettamisesta polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin. |

Tosilitsumabiannoksen pienentämistä poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu polyartriittia sairastavilla potilailla.

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että kliininen vaste on havaittavissa 12 viikon kuluessa tosilitsumabioidon aloittamisesta. Ellei potilaan tilassa tapahdu paranemista tänä aikana, hoidon jatkamista pitää arvioida huolellisesti uudelleen.

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tosilitsumabin käyttöä ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkasti näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Tosilitsumabin käyttöä ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi annossuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Laimentamisen jälkeen tosilitsumabi annetaan nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastaville potilaille laskimoon tunnin kestäväenä infuusiona.

Nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastavat potilaat (≥ 30 kg)

Tosilitsumabi on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella 100 ml:n tilavuuteen aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Yleisoireista lastenreumaa ja lasten polyartriittia sairastavat potilaat (< 30 kg)

Tosilitsumabi on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella 50 ml:n tilavuuteen aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Jos infuusioon liittyviä oireita ja löydöksiä ilmaantuu, hidasta infuusiota tai lopeta sen anto ja anna välittömästi sopivaa lääkevalmistetta/tukihoitoa, ks. kohta 4.4.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot, COVID-19-infektiota lukuun ottamatta (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Nivelreumaa, polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä, mukaan lukien tosilitsumabia (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Tosilitsumabihoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen infektio (ks. kohta 4.3). Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, tosilitsumabihoito on keskeytettävä, kunnes infektio on saatu hallintaan (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabin käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektiota tai jos hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus). Biologisia lääkkeitä kohtalaiseen tai vaikeaan nivelreumaan, yleisoireiseen lastenreumaan tai polyartriittiin saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin, jotta mahdolliset vakavat infektiot havaitaan ajoissa, sillä

akuutin vaiheen reaktion estyminen voi heikentää akuutin tulehduksen oireita. Potilaan mahdollista infektiota arvioitaessa tulee huomioida tosilitsumabin vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita (myös yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavia pienempiä lapsia, jotka eivät ehkä itse kykene kertomaan oireistaan) ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infekioon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

Tuberkuloosi

Kuten muitakin biologisia nivelreumalääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla ennen tosilitsumabihoitoa aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin tosilitsumabihoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteenä määrítettävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tosilitsumabihoitoa aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infekioon viittaavia merkkejä tai oireita (esim. itsepintainen yskä, kuihtuminen/painon lasku, lievä lämmön nousu).

Virustautien uudelleen aktivoituminen

Virusten uudelleen aktivoitumista (esim. hepatiitti B -virus) on raportoitu biologisilla nivelreumalääkkeillä hoidetuilla potilailla. Tosilitsumabin kliinisiin tutkimuksiin ei ole hyväksytty hepatiittiposiitivisia potilaita.

Divertikuliitin komplikaatiot

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkeliin perforaatioita tosilitsumabihoitoa yhteydessä nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabia tulee antaa varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt suoliston haavaumia tai divertikuliittia. Jos potilaalle ilmaantuu komplisoituneeseen divertikuliittiin viittaavia oireita, kuten vatsakipua, verenvuotoa ja/tai selittämättömiä muutoksia suolen toiminnassa ja kuumetta, potilas on tutkittava heti, jotta divertikuliitti ja siihen mahdollisesti liittyvä suolen puhkeaminen havaitaan mahdollisimman varhaisessa vaiheessa.

Yliherkkyysoireet

Vakavia yliherkkyysoireita on raportoitu tosilitsumabi-infuusion yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisempien infuusioiden yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen reaktion hoidossa tarvittavien välineiden on oltava välittömästi saatavilla tosilitsumabihoitoa aikana. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden/infuusioreaktion ilmaantuessa tosilitsumabin anto on heti keskeytettävä ja tosilitsumabihoito lopetettava pysyvästi.

Aktiivinen maksasairaus ja maksan vajaatoiminta

Tosilitsumabihoitoon voi liittyä kohonneita aminotransferaasiarvoja, varsinkin jos sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan tosilitsumabihoitoa aloittamista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksatoksisuus

Ohimenevää tai jaksottaista lievää tai kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on raportoitu yleisesti tosilitsumabihoitoa yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun tosilitsumabihoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääkevalmiste (esim. MTX). Muita maksan toimintakokeissa ilmenevien yhdisteiden määritystä, kuten bilirubiini, on harkittava kliinisen tarpeen mukaan.

Tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia lääkkeestä aiheutuneita maksavaurioita, mukaan lukien akuutti maksan vajaatoiminta, hepatiitti ja ikterus (ks. kohta 4.8). Vakava maksavaurio ilmeni kahdesta viikosta yli viiteen vuoteen tosilitsumabin käytön aloittamisesta. Maksansiirron vaativia maksan vajaatoimintatapauksia on raportoitu. Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos maksavaurion oireita ilmaantuu.

Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabihoiton aloittamista potilaille, joiden kohonneet ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 1,5$ x viitevälin yläraja. Hoitoa ei suositella nivelreumaa, polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat > 5 x viitevälin yläraja.

Nivelreumapotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja on seurattava joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. Suositukset annoksen muuttamisesta aminotransferaasiarvojen perusteella, mukaan lukien tosilitsumabihoiton lopettamisesta, ks. kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on > 3 – 5 x viitevälin yläraja, ja se on varmistettu toistetulla mittauksella, tosilitsumabihoito on keskeytettävä.

Hematologiset poikkeamat

Neutrofiili- ja trombosyyttiarvon laskua on esiintynyt, kun tosilitsumabia on annettu 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa (ks. kohta 4.8). Neutropenian riski voi olla suurentunut, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu TNF:n estäjällä.

Aiemmin tosilitsumabilla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabihoiton aloittamista potilaille, joiden neutrofiili- tai trombosyyttiarvo on alentunut (ANC $< 2 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). Nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien potilaiden hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^3/\mu l$.

Vaikeaan neutropeniaan voi liittyä vakavien infektioiden kohonnut riski. Tosilitsumabin kliinisissä tutkimuksissa ei ole tähän mennessä ilmennyt selvää yhteyttä alentuneiden neutrofiiliarvojen ja vakavien infektiotapausten välillä.

Nivelreumapotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyyttiarvojen mukaan, ks. kohta 4.2.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava toisen infuusion yhteydessä ja sen jälkeen hyvän hoitokäytännön mukaan, ks. kohta 4.2.

Veren rasva-arvot

Veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, LDL- ja HDL-kolesterolin sekä triglyseridien, nousua havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Suurimmalla osalla potilaista ei havaittu ateroskoottisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja nivelreumaa sairastavilla potilailla rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua tosilitsumabihoiton aloittamisesta. Potilaita tulee hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuosittelujen mukaisesti.

Neurologiset häiriöt

Lääkäreiden tulee kiinnittää erityistä huomiota oireisiin, jotka voivat viitata keskushermoston myeliinikadon puhkeamiseen. Toistaiseksi ei tiedetä, liittyykö tosilitsumabihoitoon keskushermoston myeliinikatoa.

Maligniteetti

Nivelreumapotilailla on lisääntynyt pahanlaatuisten kasvainten riski. Immunomodulatoriset lääkkeet voivat suurentaa tätä riskiä.

Rokotukset

Eläviä tai eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei pidä antaa tosilitsumabihoiton aikana, sillä niiden kliinistä turvallisuutta ei ole osoitettu. Avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa tosilitsumabin ja MTX:n yhdistelmällä hoidetut aikuiset nivelreumapotilaat saavuttivat tehokkaan vasteen sekä 23-valenttiselle pneumokokkipolysakkaridi- että jäykkäkouristusrokotteelle. Vaste oli verrattavissa pelkkää MTX-hoitoa saaneiden potilaiden vasteeseen. Kaikille potilaille, erityisesti yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastaville potilaille, suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tosilitsumabihoiton aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja tosilitsumabihoiton aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressantteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

Sydän- ja verisuonitautiriski

Nivelreumapotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonisairauksien riski, ja riskitekijöiden (esim. hypertensio, hyperlipidemia) hallinnan tulee olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

Yhteiskäyttö TNF:n estäjien kanssa

Tosilitsumabin käytöstä yhdessä TNF:n estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa eikä polyartriittia sairastavilla potilailla. Tosilitsumabin käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

COVID-19-potilaat

- Tosilitsumabin tehoa ei ole varmistettu niiden COVID-19-potilaiden hoidossa, joiden CRP-arvo ei ole koholla, ks. kohta 5.1.
- Tosilitsumabia ei pidä antaa COVID-19-potilaille, jotka eivät saa systeemistä kortikosteroidihoitoa, koska kuolleisuuden kasvua ei voida poissulkea tässä alaryhmässä, ks. kohta 5.1.

Infektiot

Tosilitsumabia ei pidä antaa COVID-19-potilaalle, jolla on jokin toinen samanaikainen vaikea-asteinen aktiivinen infektio. Tosilitsumabin käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektiota tai jos hänellä on infektiolttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes tai interstitiaalinen keuhkosairaus).

Maksatoksisuus

Sairaalahoitossa olevien COVID-19-potilaiden ALAT- tai ASAT-arvot voivat olla koholla. Maksaan vaikuttava monielinhäiriö on vaikea-asteisen COVID-19-taudin tunnettu komplikaatio. Tosilitsumabin antamisesta päätettäessä pitää arvioida COVID-19-taudin hoidon mahdolliset hyödyt ja akuuttihoitona annetun tosilitsumabin mahdolliset riskit. Tosilitsumabihoitoa ei suositella COVID-19-potilaille, joiden ALAT- tai AST-arvo on kohonnut tasolle yli 10 x viitevälin yläraja. COVID-19-potilaiden ALAT- tai ASAT-arvoa pitää seurata voimassa olevien tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti.

Hematologiset poikkeamat

Hoitoa ei suositella COVID-19-potilaille, joiden ANC on $< 1 \times 10^9/l$ tai trombosyytti-arvo on $< 50 \times 10^3/\mu l$. Neutrofyili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava voimassa olevien tavanomaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti, ks. kohta 4.2.

Pediatriset potilaat

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS) on vakava henkeä uhkaava tila, joka voi kehittyä yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa tosilitsumabia ei ole tutkittu aktiivisen makrofagiaktivaatio-oireyhtymän oireita saaneilla potilailla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per 20 mg/ml tosilitsumabia. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Tosilitsumabi ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi MTX-altistukseen, kun sitä annettiin 10 mg/kg kerta-annoksena MTX-hoidon (10–25 mg kerran viikossa) aikana.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet tosilitsumabin puhdistumaan.

Kroonista tulehdusta vahvistavat sytokiinit, kuten IL-6, estävät maksan CYP450-entsyymien ilmentymistä. CYP450-entsyymien ilmentyminen voi siis palautua, kun aloitetaan voimakas sytokiinia estävä lääkitys, esimerkiksi tosilitsumabi.

In vitro -tutkimukset viljellyillä ihmisen maksasoluilla osoittivat, että IL-6 pienensi CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien ilmentymää. Tosilitsumabi normalisoi näiden entsyymien ilmentymää.

Kliinisessä tutkimuksessa nivelreumapotilailla simvastatiinipitoisuudet (CYP3A4) olivat laskeneet 57 % viikon kuluttua tosilitsumabin kerta-annoksen antamisesta ja olivat vastaavat tai hieman korkeammat kuin terveillä koehenkilöillä mitatut pitoisuudet.

Potilaita on seurattava tarkoin tosilitsumabihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa, jos he saavat CYP450-entsyymien 3A4, 1A2 tai 2C9 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. metyyliprednisoloni, deksametasoni [oraalisen glukokortikoidihoidon lopettamisoireiden mahdollisuus], atorvastatiini, kalsiuminestäjät, teofylliini, varfariini, fenprokumoni, fenytoiini, siklosporiini tai bentsodiatsepiinit). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti ja annosten suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminaation pitkän puoliintumisajan ($t_{1/2}$) takia tosilitsumabin vaikutus CYP450-entsyymin toimintaan saattaa jatkua vielä useita viikkoja hoidon päättymisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Tosilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoja. Eläimillä tehdyssä tutkimuksessa on havaittu spontaanien keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien lisääntymistä suurilla annoksilla annettaessa (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tosilitsumabia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö tosilitsumabi ihmisillä äidinmaitoon. Tosilitsumabin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. On päätettävä, jatketaanko imetystä / lopetetaanko imetys vai jatketaanko tosilitsumabihoitoa / lopetetaanko tosilitsumabihoito, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Olemassa olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa tosilitsumabihoidon vaikuttavan hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tosilitsumabilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8, huimaus).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 5\%$:lla nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavista potilaista, jotka saivat tosilitsumabia monoterapiana tai yhdessä DMARDien kanssa) olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ($\geq 5\%$:lla tosilitsumabia COVID-19-taudin hoitoon saaneista potilaista) olivat maksan transaminaasiarvojen nousu, ummetus ja virtsatieinfektio.

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai tosilitsumabin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapauselostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapauksien ja ei-interventiotutkimusohjelmissä todettujen tapauksien perusteella, ja taulukossa 2 haittavaikutukset luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($> 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Nivelreumapotilaat

Tosilitsumabin turvallisuusprofiilia on tutkittu neljässä luvettautitutkimuksessa (tutkimukset II, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa, jossa vaikuttavana vertailuaineena oli MTX (tutkimus I), sekä näiden tutkimusten jatkotutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Neljässä tutkimuksessa kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen pituus oli kuusi kuukautta (tutkimukset I, III, IV ja V) ja yhdessä tutkimuksessa (II) se oli enimmillään kaksi vuotta. Näissä kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa 774 potilasta sai 4 mg/kg tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa, 1 870 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä MTX:n tai muun DMARDin kanssa ja 288 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia monoterapiana.

Pitkäaikaisen altistumisen populaatioon kuuluu kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden tosilitsumabiannoksen joko tutkimusten kaksoissokkoutetun seurantavaiheen aikana tai avoimissa jatkotutkimuksissa. Tähän populaatioon kuuluu 4 009 potilasta, joista 3 577:ää hoidettiin vähintään kuuden kuukauden ajan, 3 296:ta vähintään vuoden ajan, 2 806:ta vähintään kahden vuoden ajan ja 1 222:ta vähintään kolmen vuoden ajan.

Taulukko 1. Luettelo nivelreumapotilailla esiintyneistä haittavaikutuksista, kun tosilitsumabia annettiin monoterapiana tai yhdessä MTX:n tai muiden DMARDien kanssa kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä

| MedDRA-elinjärjestelmä-luokka | Yleisyysluokat suositelluin termein | | | |
|---|-------------------------------------|--|-----------------------------|---|
| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen |
| Infektiot | Ylähengitystie-infektiot | Selluliitti, keuhkokuume, suun <i>herpes simplex</i> -infektio, vyöruusu | Divertikuliitti | |
| Veri ja imukudos | | Leukopenia, neutropenia, hypofibrinogenemia | | |
| Immuunijärjestelmä | | | | Anafylaksia (fataali) ^{1, 2, 3} |
| Umpieritys | | | Kilpirauhasen vajaatoiminta | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyperkolesterolemia* | | Hypertriglyseridemia | |
| Hermosto | | Päänsärky, huimaus | | |
| Silmät | | Sidekalvotulehdus | | |
| Verisuonisto | | Hypertensio | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | Yskä, hengenahdistus | | |
| Ruoansulatuselimistö | | Vatskipu, suun haavaumat, gastriitti | Suutulehdus, mahahaava | |
| Maksa ja sappi | | | | Lääkkeestä aiheutunut maksavaurio, hepatiitti ja ikterus. Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta |
| Iho ja ihonalainen kudos | | Ihottuma, kutina, nokkosihottuma | | Stevens-Johnsonin oireyhtymä ³ |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Munuaiskivitauti | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Perifeerinen ödeema, yliherkkyysoireet | | |
| Tutkimukset | | Maksan aminotransferaasi-arvojen nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiini-arvon nousu* | | |

*Sisältää tavanomaisessa laboratorioseurannassa kerätyt kohonneet arvot (ks. alempana oleva teksti)

¹ Katso kohta 4.3

² Katso kohta 4.4

³ Tämä haittavaikutus havaittiin markkinoille tulon jälkeen, mutta sitä ei ole raportoitu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Yleisyysluokka arvioitiin käyttämällä 95 prosentin luottamusvälin ylärajaa ja se perustuu kliinisissä tutkimuksissa tosilitsumabile altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

Infektiot

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infektioiden esiintyvyys oli 127 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa, ja 112 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Populaatiossa, jossa altistuminen tosilitsumabille oli pitkäaikaista, infektioiden kokonaisesiintyvyys oli 108 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti.

Kuusi kuukautta kestäneissä kliinisissä vertailututkimuksissa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 5,3 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat 8 mg/kg tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa ja 3,9 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti potilailla, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Monoterapiatutkimuksessa vakavien infektioiden esiintyvyys oli 3,6 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti tosilitsumabiryhmässä ja 1,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti MTX-ryhmässä.

Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, vakavien infektioiden (bakteeri-, virus- tai sieni-infektio) kokonaisesiintyvyys oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektioita, joista jotkut johtivat kuolemaan, olivat aktiivinen tuberkuloosi (intra- tai ekstrapulmonaarinen), invasiiviset keuhkoinfektiot, joihin kuuluvat kandidiaasi, aspergilloosi, koksidiodomykoosi ja *pneumocystis jirovecii* -infektio, keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektioita on raportoitu.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektioriskiä. Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu markkinoille tulon jälkeen (mukaan lukien keuhkotulehdus ja keuhkofibroosi). Näistä tapauksista muutama on ollut kuolemaan johtava.

Ruoansulatuskanavan perforaatiot

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ruoansulatuskanavan perforaatioiden kokonaisesiintyvyys tosilitsumabihoidon aikana oli 0,26 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, kokonaisesiintyvyys oli 0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Ruoansulatuskanavan perforaatioita tosilitsumabihoidon yhteydessä raportoitiin ensisijaisesti divertikuliitin komplikaatioina, mukaan lukien yleistynyt märkäinen peritoniitti, ruoansulatuskanavan alaosan perforaatio, fistelit ja absessi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kuusi kuukautta kestäneissä vertailututkimuksissa infuusioon liittyviä haittatapahtumia (valikoidut tapahtumat, jotka ilmaantuivat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen päättymisestä) esiintyi 6,9 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, ja 5,1 %:lla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Infuusion aikana raportoidut tapahtumat olivat pääasiassa hypertensioepisodeja. Tapahtumia, joita raportoitiin 24 tunnin aikana infuusion päättymisen jälkeen, olivat päänsärky ja ihoreaktiot (ihottuma, nokkosihottuma). Nämä tapahtumat eivät olleet hoitoa rajoittavia.

Anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys (yhteensä 8 tapausta / 4 009 potilasta, 0,2 %) oli moninkertainen annoksen ollessa 4 mg/kg verrattuna annokseen 8 mg/kg. Hoidon keskeyttämistä vaatineita kliinisesti merkitseviä tosilitsumabihoitoon liittyneitä yliherkkyysoireita todettiin yhteensä 56:lla (1,4 %) niistä 4 009 potilaasta, jotka saivat tosilitsumabia vertailututkimuksissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa. Nämä reaktiot ilmaantuivat yleensä 2.–5. tosilitsumabi-infuusion aikana (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu yksi fataali anafylaksiatapaus tosilitsumabihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hematologiset muutokset

Neutrofiilit

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa neutrofiiliarvo laski tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle 3,4 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja, verrattuna $< 0,1$ %:iin potilaista, jotka saivat lumevalmistetta ja DMARDeja. Potilaista, joiden absoluuttinen

neutrofiiliarvo laski tasolle $< 1 \times 10^9/l$, noin puolella lasku todettiin kahdeksan viikon kuluessa hoidon alkamisesta. Tason $0,5 \times 10^9/l$ alapuolelle laskeneita arvoja todettiin 0,3 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa. Infektioita, joihin liittyi neutropenia, on raportoitu.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin neutrofiiliarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Trombosyytit

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa trombosyyttiarvo laski tason $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle 1,7 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista verrattuna < 1 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneisiin potilaisiin. Näihin muutoksiin ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin trombosyyttiarvojen laskeneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on hyvin harvoin raportoitu pansytopeniaa.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa ohimenevä ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 3 x viitevälin yläraja todettiin 2,1 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg saaneista ja 4,9 %:lla MTX:a saaneista potilaista sekä 6,5 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa, sekä 1,5 %:lla lumevalmistetta ja DMARDeja saaneista potilaista.

Kohonneet arvot yleistyivät, kun tosilitsumabimonoterapiahoitoon lisättiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääkevalmiste (esim. MTX). ALAT-/ASAT-arvojen nousu > 5 x viitevälin yläraja todettiin 0,7 %:lla pelkkää tosilitsumabia saaneista potilaista ja 1,4 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia yhdessä DMARDien kanssa. Suurimmalla osalla näistä potilaista tosilitsumabihoito keskeytettiin pysyvästi. Kaksoissokkoutetun kontrollivaiheen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 6,2 %:lla tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneista potilaista todettiin konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuuksia, jotka olivat korkeammat kuin viitevälin yläraja. Konjugoitumattoman bilirubiinin pitoisuus nousi tasolle $> 1-2$ x viitevälin yläraja yhteensä 5,8 %:lla potilaista ja 0,4 %:lla nousu oli > 2 x viitevälin yläraja.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin ALAT-/ASAT-arvojen nousseen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Veren rasva-arvot

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu yleisesti veren rasva-arvojen, kuten kokonaiskolesterolin, triglyseridien, LDL- ja/tai HDL-kolesterolin, nousua. Tavanomaisessa laboratorioseurannassa noin 24 %:lla potilaista, jotka saivat tosilitsumabia kliinisissä tutkimuksissa, todettiin pysyvästi kohonneita kokonaiskolesteroliarvoja ($\geq 6,2$ mmol/l). 15 %:lla potilaista havaittiin pysyvästi kohonneita LDL-kolesteroliarvoja ($\geq 4,1$ mmol/l). Kohonneet veren rasva-arvot saatiin hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Kaksoissokkoutetussa kontrollivaiheessa ja pitkäaikaisessa altistumisessa havaittiin veren rasva-arvojen kohonneen vastaavalla tavalla ja ilmaantuvuudella kuin kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa.

Maligniteetti

Kliiniset tiedot eivät ole riittäviä, jotta voitaisiin arvioida pahanlaatuisten kasvainten mahdollista ilmaantuvuutta tosilitsumabialtistuksen jälkeen. Pitkäaikainen turvallisuusarviointi on meneillään.

Ihoreaktiot

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää.

COVID-19-potilaat

Tosilitsumabin turvallisuuden arviointi COVID-19-taudin hoidossa perustui kolmeen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen (tutkimukset ML42528, WA42380 ja WA42511). Näissä tutkimuksissa yhteensä 974 potilasta altistui tosilitsumabille. RECOVERY-tutkimuksesta kerätyt turvallisuutta koskevat tiedot olivat suppeita, eikä niitä esitetä tässä.

Seuraavat MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti taulukossa 2 luetellut haittavaikutukset on varmistettu tapahtumista, joita esiintyi kliinisten tutkimusten ML42528, WA42380 ja WA42511 turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa vähintään 3 %:lla tosilitsumabihoitoa saaneista potilaista ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Taulukko 2. Luettelo haittavaikutuksista¹, jotka tunnistettiin COVID-19-potilailla tosilitsumabin kliinisten tutkimusten turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa²

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka | Yleinen |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Infektiot | Virtsatieinfektio |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hypokalemia |
| Psykkiset häiriöt | Ahdistuneisuus, unettomuus |
| Verisuonisto | Hypertensio |
| Ruoansulatuselimistö | Ummetus, ripuli, pahoinvointi |
| Maksa ja sappi | Maksan transaminaasiarvojen nousu |

¹ Potilaat on laskettu kussakin luokassa kerran reaktioiden lukumäärästä riippumatta

² Sisältää tutkimuksissa WA42511, WA42380 ja ML42528 raportoidut varmistetut reaktiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioiden / vakavien infektiin liittyvien tapahtumien esiintyvyys tutkimusten ML42528, WA42380 ja WA42511 turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa oli tasapainossa tosilitsumabia saaneiden (30,3 % / 18,6 %, n = 974) ja lumelääkettä saaneiden (32,1 % / 22,8 %, n = 483) COVID-19-potilaiden välillä.

Lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa saaneen ryhmän havaittu turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen koko potilasjoukon tosilitsumabia koskevan turvallisuusprofiilin kanssa, kuten taulukossa 2 esitetään. Tässä alaryhmässä tosilitsumabia laskimoon saaneista potilaista 27,8 %:lla esiintyi infektoita ja 18,1 %:lla vakavia infektoita, kun taas lumehoitoa saaneista potilaista 30,5 %:lla esiintyi infektoita ja 22,9 %:lla vakavia infektoita.

Poikkeavat laboratorioarvot

Poikkeavien laboratorioarvojen ilmaantuvuus satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oli muutamaa poikkeusta lukuun ottamatta yleensä samankaltainen COVID-19-potilailla, jotka saivat yhden tai kaksi annosta tosilitsumabia laskimoon, verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Trombosyyttien ja neutrofiilien väheneminen ja ALAT- ja ASAT-arvojen kohoaminen olivat yleisempiä tosilitsumabia laskimoon saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavat potilaat

Tiivistelmä tosilitsumabin turvallisuusprofiilista pediatriisille potilaille käyttöaiheissa polyartriitti ja yleisoireinen lastenreuma esitetään alempana. Polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla raportoidut, ks. kohta 4.8.

Polyartriittia ja yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Taulukko 3: Luettelo yleisoireista lastenreumaa (sJIA) tai polyartriittia (pJIA) sairastavilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa esiintyneistä haittavaikutuksista, kun tosilitsumabia annettiin monoterapiana tai yhdessä MTX:n kanssa

| MedDRA-elinjärjestelmäluokka | Suositeltu termi | Yleisyys | | |
|---|---------------------------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------|
| | | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen |
| Infektiot | | | | |
| | Ylähengitystieinfektiot | pJIA, sJIA | | |
| | Nasofaryngiitti | pJIA, sJIA | | |
| Hermosto | | | | |
| | Päänsärky | pJIA | sJIA | |
| Ruoansulatuselimistö | | | | |
| | Pahoinvointi | | pJIA | |
| | Ripuli | | pJIA, sJIA | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | | |
| | Infuusioon liittyvät reaktiot | | pJIA ¹ , sJIA ² | |
| Tutkimukset | | | | |
| | Maksan aminotransferaasiarvojen nousu | | pJIA | |
| | Neutrofiiliarvojen lasku | sJIA | pJIA | |
| | Trombosyyttiarvojen lasku | | sJIA | pJIA |
| | Kohonnut kolesteroli | | sJIA | pJIA |

1. Polyartriittipotilailla raportoituihin infuusioreaktiotapauksiin sisältyi mm. päänsärkyä, pahoinvointia ja hypotensiota

2. Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla raportoituihin infuusioreaktiotapauksiin sisältyi mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, ripulia, epigastrista kipua, nivelkipua ja päänsärkyä

Polyartriittipotilaat

Laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia polyartriitin hoidossa on tutkittu 188 potilaalla, iältään 2–17-vuotiaita. Potilasvuosien määrä oli yhteensä 184,4. Haittavaikutusten yleisyys polyartriittipotilailla on esitetty taulukossa 3. Polyartriittipotilailla todetut haittavaikutukset olivat luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla ja yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, ks. kohta 4.8. Aikuisiin nivelreumapotilaisiin verrattuna polyartriittipotilailla raportoitiin yleisemmin nasofaryngiittia, päänsärkyä, pahoinvointia ja neutrofiiliarvojen laskua. Kolesteroliarvojen nousua raportoitiin harvemmin polyartriittipotilailla kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

Infektiot

Infektioiden esiintyvyys kaikilla tosilitsumabia saaneilla potilailla oli 163,7 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Yleisimmät havaitut tapahtumat olivat nasofaryngiitti ja ylempien hengitysteiden infektiot.

Vakavien infektioiden esiintyvyys oli suurempi < 30 kg:n painoisilla 10 mg/kg tosilitsumabiannoksia

saaneilla potilailla (12,2 tapausta 100 potilasvuotta kohden) verrattuna ≥ 30 kg:n painoisiin 8 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneisiin potilaisiin (4,0 tapausta 100 potilasvuotta kohden). Hoidon keskeyttämiseen johtaneiden infektioiden ilmaantuvuus oli myös suurempi < 30 kg:n painoisilla 10 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneilla potilailla (21,4 %) verrattuna ≥ 30 kg:n painoisiin 8 mg/kg tosilitsumabiannoksia saaneisiin potilaisiin (7,6 %).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määritellään polyartriittipotilailla kaikki hättätapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. Kaikista tosilitsumabia saaneista potilaista 11 potilaalla (5,9 %) esiintyi infuusioon liittynyt reaktio infuusion aikana ja 38 potilaalla (20,2 %) infuusioon liittynyt reaktio ilmaantui 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta. Yleisimpiä infuusion aikana esiintyneitä tapahtumia olivat päänsärky, pahoinvointi ja hypotensio. Yleisimpiä tapahtumia 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta olivat huimaus ja hypotensio. Infuusion annon aikana tai 24 tunnin kuluessa infuusion antamisesta esiintyneet hättävähäiriöt olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumaa tai yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla, ks. kohta 4.8.

Tosilitsumabiin liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä yliherkkyysoireita ei esiintynyt.

Neutrofilit

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisessa laboratorioseurannassa 3,7 %:lla potilaista esiintyi neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle.

Trombosyytit

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisissa laboratorioseurannoissa 1 %:lla potilaista esiintyi trombosyyttiä laskua tasoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$, mutta tähän ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kaikkien tosilitsumabia saaneiden potilaiden tavanomaisissa laboratorioseurannoissa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times$ viitevälin yläraja 3,7 %:lla (ALAT) ja < 1 %:lla (ASAT) potilaista.

Veren rasva-arvot

Laskimoon annosteltavaa tosilitsumabia koskeneen tutkimuksen WA19977 tavanomaisissa laboratorioseurannoissa veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon ≥ 130 mg/dl 3,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon ≥ 200 mg/dl 10,4 %:lla potilaista.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia yleisoireisessa lastenreumassa on tutkittu 112 potilaalla, iältään 2–17-vuotiaita. Tutkimuksen 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, kontrollivaiheessa 75 potilasta sai tosilitsumabihoitoa (8 mg/kg tai 12 mg/kg painon mukaan). 12 viikon jälkeen tai vaihdettuaan lumelääkkeestä tosilitsumabiin taudin pahenemisen vuoksi potilaat hoidettiin avoimessa jatkotutkimuksessa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut hättävähäiriöt olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla, ks. kohta 4.8. Hättävähäiriöiden yleisyys yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 3. Verrattuna aikuisiin nivelreumapotilaisiin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla raportoitiin yleisemmin nasofaryngiittia, neutrofiiliarvojen laskua, maksan aminotransferaasiarvojen nousua ja ripulia. Kolesteroliarvojen nousua raportoitiin harvemmin yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

Infektiot

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa infektioiden kokonaisesiintyvyys laskimoon annosteltavaa tosilitsumabia saaneessa ryhmässä oli 344,7 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Lumelääkeryhmässä esiintyvyys oli 287,0 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Tutkimuksen avoimessa jatkovaiheessa (osa II) infektioiden kokonaisesiintyvyys pysyi samalla tasolla, 306,6 tapausta 100 potilasvuotta kohti.

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa vakavien infektioiden esiintyvyys laskimoon annosteltavaa tosilitsumabia saaneessa ryhmässä oli 11,5 tapausta 100 potilasvuotta kohti. Avoimessa jatkotutkimuksessa vakavien infektioiden kokonaismäärä oli vuoden kuluttua samalla tasolla eli 11,3 infektiota 100 potilasvuotta kohti. Raportoidut vakavat infektiot olivat samankaltaisia kuin nivelreumassa raportoidut. Lisäksi raportoitiin vesirokkoa ja välikorvantulehdusta.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviksi reaktioiksi määritellään kaikki haittatapahtumat, jotka ilmaantuvat infuusion aikana tai 24 tunnin kuluessa sen antamisesta. 12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa 4 % tosilitsumabiryhmän potilaista koki reaktion infuusion aikana. Yhtä tapahtumaa (angioedeema) pidettiin vakavana ja henkeä uhkaavana, ja potilas keskeytti tutkimushoidon.

12 viikkoa kestäneessä kontrollivaiheessa 16 % tosilitsumabiryhmän potilaista ja 5,4 % lumelääkeryhmän potilaista sai infuusioon liittyvän reaktion 24 tunnin kuluessa infuusiosta. Tosilitsumabiryhmässä infuusioreaktio-oireisiin sisältyi mm. ihottumaa, nokkosihottumaa, ripulia, epigastrista kipua, nivelkipua ja päänsärkyä. Yhtä näistä oireista, nokkosihottumaa, pidettiin vakavana. Oireet eivät rajoittuneet vain edellä mainittuihin.

Tutkimuksen kontrollivaiheessa ja sen avoimessa seurantavaiheessa raportoitiin yhdellä tosilitsumabia saaneella potilaalla 112:sta (< 1 %) tosilitsumabiin liittyviä ja hoidon keskeyttämistä vaativia kliinisesti merkittäviä allergisia reaktioita.

Neutrofiilit

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa 7 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista esiintyi neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle. Lumelääkeryhmässä ei havaittu neutrofiiliarvojen alenemista.

Avoimessa jatkotutkimuksessa neutrofiiliarvot laskivat tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle 15 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista.

Trombosyytit

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa 3 %:lla lumelääkeryhmän potilaista ja 1 %:lla tosilitsumabiryhmän potilaista esiintyi trombosyyttiä laskua tasoon $100 \times 10^3/\mu l$ tai sen alapuolelle.

Avoimessa jatkotutkimuksessa trombosyyttiä laskivat tason $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle 3 %:lla tosilitsumabia saaneista potilaista. Trombosyyttiä laskuun ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times$ viitevälin yläraja todettiin 5 %:lla (ALAT) ja 3 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista. Lumelääkeryhmässä maksan aminotransferaasiarvot eivät nousseet (0 %).

Avoimessa jatkotutkimuksessa aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times$ viitevälin yläraja esiintyi 12 %:lla (ALAT) ja 4 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista.

Immunoglobuliini G

IgG-pitoisuudet laskevat hoidon aikana. Laskua viitevälin alarajalle havaittiin 15 potilaalla jossakin vaiheessa tutkimuksen aikana.

Veren rasva-arvot

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana (tutkimus WA18221) tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon ≥ 130 mg/dl 13,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon ≥ 200 mg/dl 33,3 %:lla potilaista.

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus WA18221) veren LDL-kolesterolipitoisuus oli jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana kohonnut arvoon ≥ 130 mg/dl 13,2 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus oli kohonnut arvoon ≥ 200 mg/dl 27,7 %:lla potilaista.

Immunogeenisuus

Tosilitsumabihoidon aikana saattaa kehittyä tosilitsumabiin kohdistuvia vasta-aineita. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä saatetaan havaita korrelaatio.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tietoja tosilitsumabin yliannostuksesta on rajoitetusti. Yksi tahaton yliannostustapaus on raportoitu. Siinä multippleliä myeloomaa sairastava potilas sai kerta-annoksena 40 mg/kg. Haittavaikutuksia ei havaittu.

Vakavia haittavaikutuksia ei havaittu, kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena enintään 28 mg/kg, mutta annostusta rajoittavaa neutropeniaa todettiin.

Pediatriset potilaat

Yliannostustapauksia ei ole havaittu pediatriisilla potilailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressiiviset lääkeaineet, interleukiinin estäjät, ATC-koodi: L04AC07.

Tofidence on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Tosilitsumabi sitoutuu spesifisesti sekä liukoisiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (sIL-6 ja mIL-6R). Tosilitsumabin on osoitettu estävän sIL-6R- ja mIL-6R-reseptorien kautta tapahtuvaa signaalinvälitystä. IL-6 on pleiotrooppinen tulehdusta vahvistava sytokiini, jota tuottavat useat eri solutyypit, kuten T- ja B-solut, monosyytit ja fibroblastit. IL-6 osallistuu erilaisiin fysiologisiin tapahtumaketjuihin, joita ovat esimerkiksi T-solun aktivoituminen, immunoglobuliinierityksen käynnistyminen, akuutin vaiheen proteiinisynteesin käynnistyminen maksassa ja hematopoiesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeneesiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nivelreumapotilailla tehdyissä kliinisissä tosilitsumabitutkimuksissa havaittiin CRP:n (C-reaktiivisen proteiinin), laskon (La), seerumin amyloidi A:n (SAA) ja fibrinogeenin nopea lasku. Akuutin vaiheen proteiineihin kohdistuvan vaikutuksen mukaisesti tosilitsumabihoitoon liittyi myös trombosyyttiarvon lasku normaalialueen sisällä. Hemoglobiiniarvon nousua havaittiin, sillä tosilitsumabi heikentää IL-6:n vaikutuksia hepsidiinin tuotantoon, mikä lisää raudan saatavuutta. Tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

Kun tosilitsumabia annettiin annoksilla 2–28 mg/kg terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 3–5 päivän kuluttua infuusiosta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti. Nivelreumapotilailla havaittiin absoluuttisen neutrofiiliarvon muuttuvan vastaavalla tavalla tosilitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8). COVID-19-potilailla, joille annettiin yksi 8 mg/kg tosilitsumabiannos laskimoon, CRP-arvon havaittiin laskeneen normaaleihin viitearvoihin jo 7. päivänä.

Nivelreumapotilaat

Kliininen teho ja turvallisuus

Tosilitsumabin tehoa arvioitiin viidessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa nivelreuman oireiden lievittymisen perusteella. Tutkimuksiin I–V otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli ACR-kriteerien (American College of Rheumatology) mukaan diagnosoitu aktiivinen nivelreuma ja lähtötilanteessa vähintään kahdeksan arastavaa ja kuusi turvonnutta niveltä.

Tutkimuksessa I tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein monoterapiana. Tutkimuksissa II, III ja V tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja MTX:n yhdistelmää. Tutkimuksessa IV tosilitsumabi annettiin laskimoon neljän viikon välein yhdessä muiden DMARDien kanssa. Vertailuna käytettiin lumevalmisteen ja muiden DMARDien yhdistelmää. Kaikissa viidessä tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat ACR20-vasteen viikkoon 24 mennessä.

Tutkimuksessa I arvioitiin 673 potilasta, jotka eivät olleet saaneet MTX:a satunnaistamista edeltäneiden kuuden kuukauden aikana ja joiden aikaisempaa MTX-hoitoa ei oltu keskeytetty kliinisesti merkittävien toksisten vaikutusten tai hoidon tehottomuuden vuoksi. Valtaosa (67 %) potilaista ei ollut aikaisemmin saanut MTX:a. Tosilitsumabia annettiin 8 mg/kg neljän viikon välein monoterapiana. Vertailuryhmä sai MTX:a viikon välein (viikkoannos titrattiin 7,5 mg:sta enintään 20 mg:aan kahdeksan viikon jakson aikana).

Tutkimus II kesti kaksi vuotta, ja siihen kuului suunniteltu analyysi viikkojen 24, 52 ja 104 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1 196 potilasta, joille MTX ei ollut tuottanut riittävää hoitovastetta. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin sokkoutetusti neljän viikon välein 52 viikon ajan yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa). Avoimessa vaiheessa, viikon 52 jälkeen, kaikilla potilailla oli mahdollisuus saada tosilitsumabihoitoa 8 mg/kg. Niistä potilaista, jotka olivat mukana tutkimuksen loppuun asti ja jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta ja MTX:a, 86 % sai avoimessa vaiheessa tosilitsumabia 8 mg/kg tutkimuksen toisena vuonna. Ensisijainen päätetapahtuma 24 viikon kohdalla tehdyssä analyysissä oli ACR20-vasteen kriteerit täyttävien potilaiden suhteellinen osuus. Viikoilla 52 ja 104 muut ensisijaiset päätetapahtumat olivat nivelvaurioiden estyminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen.

Tutkimuksessa III arvioitiin 623 potilasta, joille MTX ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

Tutkimuksessa IV arvioitiin 1 220 potilasta, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta nykyisellä reumalääkityksellään, johon kuului vähintään yksi DMARD. Tosilitsumabiannos 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä DMARDien vakaaseen annokseen.

Tutkimuksessa V arvioitiin 499 potilasta, joille yksi tai useampi TNF:n estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF:n estäjillä lopetettiin ennen satunnaistamista. Tosilitsumabiannos 4 mg/kg tai 8 mg/kg tai lumevalmiste annettiin neljän viikon välein yhdistettynä vakaaseen MTX-annokseen (10–25 mg viikossa).

Kliininen vaste

Kaikissa tutkimuksissa kuuden kuukauden ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat tosilitsumabia 8 mg/kg saaneiden potilaiden ryhmissä kuin vertailuryhmissä (taulukko 4). Tutkimuksessa I tosilitsumabi 8 mg/kg todettiin tehokkaammaksi kuin vaikuttava vertailuaine MTX.

Hoitoteho oli sama riippumatta potilaiden reumatekijästatuksesta, iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, aikaisempien hoitojen lukumäärästä tai taudin tilasta. Vaikutus alkoi nopeasti (jo toisella hoitoviikolla), ja vaste suureni jatkuvasti hoidon keston myötä. Avoimissa jatkotutkimuksissa I–V vasteen on todettu kestävän yli 3 vuotta.

Kaikissa tutkimuksissa tosilitsumabiannosta 8 mg/kg saaneilla potilailla todettiin merkitsevää paranemista ACR-vasteen kaikissa yksittäisissä osatekijöissä (aristavien ja turvonneiden nivelten lukumäärä, potilaan ja lääkärin yleisarvio, toimintakykyä mittaava pistearvo, kivun arviointi ja CRP-arvo) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumevalmistetta yhdessä MTX:in tai muiden DMARDien kanssa.

Tutkimuksissa I–V potilaiden keskimääräinen DAS28 (Disease Activity Score) -indeksi hoidon alussa oli 6,5–6,8. DAS28-indeksin merkitsevää laskua (keskimääräinen parannus) havaittiin tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla verrattuna kontrolliryhmän potilaisiin. Tosilitsumabilla hoidetuilla potilailla DAS28 laski 3,1–3,4 yksikköä ja kontrolliryhmässä 1,3–2,1 yksikköä. Tosilitsumabihoitoa saaneista potilaista 28–34 % saavutti DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Osuus oli huomattavasti suurempi kuin kontrolliryhmässä, jossa vastaava luku oli 1–12 %. Tutkimuksessa II, 65 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 viikolla 104. Vastaava luku viikolla 52 oli 48 % ja viikolla 24 33 %.

Tutkimusten II, III ja IV yhdistetyssä analyysissä ACR20-, ACR50- ja ACR70-vasteet saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (59 %, 37 % ja 18 %), kuin ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 4 mg/kg yhdessä DMARDien kanssa (50 %, 27 % ja 11 %; $p < 0,03$). Vastaavasti DAS28-remission (DAS28 < 2,6) saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi tosilitsumabia 8 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (31 %) kuin tosilitsumabia 4 mg/kg ja DMARDeja saaneessa ryhmässä (16 %, $p < 0,0001$).

Taulukko 4. ACR-vasteet kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa vertailuaineina olivat lumevalmiste / MTX / DMARDit, (% potilaista)

| Vko | Tutkimus I AMBITION | | Tutkimus II LITHE | | Tutkimus III OPTION | | Tutkimus IV TOWARD | | Tutkimus V RADIATE | |
|---------------|------------------------|---------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------------------|----------------|-------------------------|---------------|
| | TCZ 8 mg/kg | MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + MTX | TCZ 8 mg/kg + DMARD | Lume+ DMARD | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + 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 % | | | | | | |

| | Tutkimus I AMBITION | | Tutkimus II LITHE | | Tutkimus III OPTION | | Tutkimus IV TOWARD | | Tutkimus V RADIATE | |
|---------------|------------------------|---------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------------------|----------------|-------------------------|---------------|
| Vko | TCZ 8 mg/kg | MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + MTX | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + MTX | TCZ 8 mg/kg + DMARD | Lume+ DMARD | TCZ 8 mg/kg + MTX | Lume + MTX |
| | N = 286 | N = 284 | N = 398 | N = 393 | N = 205 | N = 204 | N = 803 | N = 413 | N = 170 | N = 158 |
| 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 % | | | | | | | |

TC - tosilitsumabi

MTX - metotreksaatti

DMARD - tautiprosessia hidastava reumalääke (disease modifying anti-rheumatic drug)

** - $p < 0,01$, tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

*** - $p < 0,0001$, tosilitsumabi vs. lumevalmiste + MTX / DMARD

Merkittävä kliininen vaste

Tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 14 % saavutti merkittävän kliinisen vasteen, kun hoitoa oli annettu kaksi vuotta (ACR70-vaste säilyi 24 viikkoa tai pitempään).

Radiologinen vaste

Tutkimukseen II osallistui potilaita, joiden aikaisempi hoito MTX:lla ei tuonut riittävää hoitovastetta. Rakenteellisten nivelvaurioiden estymistä arvioitiin radiologisesti ja tulos ilmaistiin modifioidun Sharp-indeksin ja sen osatekijöiden, eroosioasteen ja nivelraon kaventumisen muutoksena. Rakenteellisen nivelvaurion estyminen näkyi merkitsevästi hitaampana radiologisena etenemisenä tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla kuin vertailuryhmän potilailla (taulukko 5).

Avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus II) niveltuhon etenemistä estävä vaikutus säilyi hoidon toisena vuonna tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla. Sharp–Genant-kokonaispistearvon keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikolla 104 oli huomattavasti pienempi potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa ($p < 0,0001$), kuin niillä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa.

Taulukko 5. Radiologiset muutokset (keskiarvo) 52 viikon aikana tutkimuksessa II

| | Lume + MTX (+ TCZ viikosta 24 alkaen) N = 393 | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 398 |
|--------------------------------|---|------------------------------|
| Sharp–Genant-kokonaispistearvo | 1,13 | 0,29* |
| Eroosioindeksi | 0,71 | 0,17* |
| Nivelraon kaventuminen | 0,42 | 0,12** |

MTX - metotreksaatti

TCZ - tosilitsumabi

* - $p \leq 0,0001$, kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

** - $p < 0,005$, kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteen + MTX:n yhdistelmään.

Vuoden kestäneen hoidon jälkeen tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 85 %:lla (n = 348) ei havaittu niveltuhon etenemistä Sharp–Genant-kokonaispistearvon muutoksena mitattuna (muutos 0 tai vähemmän). Vastaava tulos lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla oli 67 % (n = 290) ($p \leq 0,001$). Tulos säilyi samanlaisena kaksi vuotta kestäneen hoidon jälkeen

(83 %; n = 353). Viikkojen 52 ja 104 välillä 93 %:lla potilaista (n = 271) ei havaittu niveltuhoon etenemistä.

Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Raportit tosilitsumabihoitoa saaneista potilaista osoittivat paranemista kaikissa potilaan arviointiin perustuvissa mittareissa (HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index, Short Form-36- ja FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -kyselylomakkeet). Fyysistä toimintakykyä mittaava HAQ-DI-tulos parani tilastollisesti merkitsevästi tosilitsumabihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä DMARDeja saaneisiin potilaisiin verrattuna. Tutkimuksen II avoimessa vaiheessa havaittu parannus fyysisessä toimintakyvyssä säilyi enimmillään kahden vuoden ajan. Viikolla 52 keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä oli -0,58 niillä potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa. Lumevalmistetta yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla vastaava tulos oli -0,39. Keskimääräinen muutos HAQ-DI:ssä säilyi viikon 104 loppuun asti tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa saaneilla potilailla (-0,61).

Hemoglobiiniarvot

Tosilitsumabihoitoa saaneiden potilaiden hemoglobiiniarvot olivat parantuneet tilastollisesti merkitsevästi viikolla 24 verrattuna DMARDeja saaneiden potilaiden arvoihin ($p < 0,0001$). Hemoglobiiniarvojen keskiarvot nousivat viikkoon kaksi mennessä ja pysyivät normaalialueella viikkoon 24 asti.

Tosilitsumabin vertailu adalimumabiin monoterapiassa

Tutkimuksessa VI (WA19924), joka oli 24 viikon pituinen kaksoissokkoutettu tosilitsumabimonoterapiaa ja adalimumabimonoterapiaa vertaileva tutkimus, oli mukana 326 nivelreumapotilasta, jotka eivät sietäneet MTX-hoitoa tai joille MTX-hoidon jatkamista ei katsottu tarkoituksenmukaiseksi (mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet riittävää vastetta MTX-hoitoon). Tosilitsumabiryhmän potilaat saivat tosilitsumabia (8 mg/kg) infuusiona laskimoon (i.v.) neljän viikon välein ja lumevalmistetta ihon alle (s.c.) kahden viikon välein. Adalimumabiryhmän potilaat saivat adalimumabia (40 mg) injektiona ihon alle kahden viikon välein sekä lumevalmistetta infuusiona laskimoon neljän viikon välein. Tosilitsumabihoidon osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 6).

Taulukko 6. Tutkimuksen VI (WA19924) tehon tulokset

| | ADA + lume (i.v.) N = 162 | TCZ + lume (s.c.) N = 163 | p-arvo^(a) |
|---|--|--|-----------------------------|
| Ensisijainen päätetapahtuma: keskimuutos lähtötilanteesta viikkoon 24 | | | |
| DAS28 (korjattu keskiarvo) | -1,8 | -3,3 | |
| Korjatun keskiarvon ero (95 %:n luottamusväli) | -1,5 (-1,8, -1,1) | | < 0,0001 |
| Toissijaiset päätetapahtumat: vasteen saaneiden prosenttiosuus viikolla 24^(b) | | | |
| DAS28 < 2,6, n (%) | 17 (10,5) | 65 (39,9) | < 0,0001 |
| DAS28 ≤ 3,2, n (%) | 32 (19,8) | 84 (51,5) | < 0,0001 |
| ACR20-vaste, n (%) | 80 (49,4) | 106 (65,0) | 0,0038 |
| ACR50-vaste, n (%) | 45 (27,8) | 77 (47,2) | 0,0002 |
| ACR70-vaste, n (%) | 29 (17,9) | 53 (32,5) | 0,0023 |

^a p-arvo on korjattu potilaiden maantieteellisen sijainnin ja nivelreuman kestoajan suhteen kaikkien päätetapahtumien osalta sekä lisäksi kaikkien jatkuvien päätetapahtumien lähtötilanteen arvon osalta.

^b Hoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni–Holmin menetelmää

Tosilitsumabin ja adalimumabin kliiniset haittatapahtumaprofiilit olivat yleisesti ottaen samankaltaiset. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi vakavia haittatapahtumia, oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (tosilitsumabi 11,7 % vs. adalimumabi 9,9 %). Tosilitsumabihaarassa havaitut haittavaikutukset olivat luonteeltaan yhdenmukaisia tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja ne ilmenivät vastaavalla frekvenssillä kuin taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset. Infektioita ja infestaatioita ilmeni enemmän tosilitsumabihaarassa (48 % vs. 42 %), vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli samanlainen (3,1 %). Kumpikin tutkimushoito aiheutti samantyyppisiä turvallisuuteen liittyvien laboratorioarvojen muutoksia (neutrofiili- ja trombosyyttimäärän vähenemistä, ALAT- ja ASAT- sekä lipidiarvojen suurenemista), mutta muutosten suuruus ja huomattavien poikkeavuuksien esiintymistiheys oli tosilitsumabiryhmässä suurempi kuin adalimumabiryhmässä. Neljällä (2,5 %) potilaalla tosilitsumabiryhmässä ja kahdella (1,2 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 3 tai 4 neutrofiilimäärän vähenemistä. Yhdellätoista (6,8 %) potilaalla tosilitsumabiryhmässä ja viidellä (3,1 %) potilaalla adalimumabiryhmässä esiintyi CTC-luokituksen mukaista gradus 2 tai vaikeampiasteista ALAT-arvon suurenemista. LDL-arvo suureni lähtötilanteesta tosilitsumabiryhmässä keskimäärin 0,64 mmol/l (25 mg/dl) ja adalimumabiryhmässä 0,19 mmol/l (7 mg/dl). Turvallisuuden havaittiin olleen tosilitsumabiryhmässä yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1).

Tuoretta nivelreumaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet MTX-hoitoa

Tutkimus VII (WA19926) kesti kaksi vuotta, ja sen ensisijainen analyysi tehtiin viikon 52 kohdalla. Tutkimuksessa arvioitiin 1 162 aikuispotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen tuore nivelreuma (keskimääräinen sairauden kesto ≤ 6 kuukautta) ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet MTX:a. Noin 20 % potilaista oli saanut aikaisemmin jotakin muuta DMARD-lääkettä kuin MTX:a. Tutkimuksessa arvioitiin, miten tehokkaasti laskimoon annettu tosilitsumabi 4 tai 8 mg/kg neljän viikon välein yhdessä MTX:n kanssa, laskimoon annettu tosilitsumabi 8 mg/kg monoterapiana ja MTX-monoterapia vähensivät nivelvaurioiden löydöksiä ja oireita sekä etenemisnopeutta 104 viikon aikana. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat DAS28-remission viikolla 24 (DAS28 < 2,6). Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkittävästi suurempi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa tai tosilitsumabia monoterapiana, kuin pelkkää MTX:ia saaneiden ryhmässä. Lisäksi ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg yhdessä MTX:n kanssa, kaikkia tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia koskevat tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Ryhmässä, joka sai tosilitsumabia 8 mg/kg monoterapiana, vasteet olivat numeerisesti suurempia kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta, radiologiset päätetapahtumat mukaan lukien, kuin pelkkää MTX:ia saaneessa ryhmässä. Tässä tutkimuksessa ACR/EULAR-remissio (Boolean kriteereiden ja indeksin perusteella) analysoitiin myös ennalta määritettyinä eksploraatiivisina päätetapahtumina, ja havaitut vasteet olivat suurempia tosilitsumabiryhmissä. Tutkimuksen VII tulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Tutkimuksen VII (WA19926) tehon tulokset tuoretta nivelreumaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet MTX:a

| | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290 | TCZ 8 mg/kg + lume N = 292 | TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288 | Lume + MTX N = 287 |
|------------------------------------|--|---|--|-----------------------------------|
| Ensisijainen päätetapahtuma | | | | |
| DAS28-remissio | | | | |
| Viikko 24 n (%) | 130 (44,8)*** | 113 (38,7)*** | 92 (31,9) | 43 (15,0) |

| | TCZ 8 mg/kg + MTX N = 290 | TCZ 8 mg/kg + lume N = 292 | TCZ 4 mg/kg + MTX N = 288 | Lume + MTX N = 287 | |
|--|------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------|
| Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat | | | | | |
| DAS28-remissio | | | | | |
| Viikko 52 | n (%) | 142 (49,0)*** | 115 (39,4) | 98 (34,0) | 56 (19,5) |
| ACR | | | | | |
| Viikko 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) |
| Viikko 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 (korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta) | | | | | |
| Viikko 52 | | -0,81* | -0,67 | -0,75 | -0,64 |
| Radiologiset päätetapahtumat (keskimääräinen muutos lähtötilanteesta) | | | | | |
| Viikko 52 | mTSS | 0,08*** | 0,26 | 0,42 | 1,14 |
| | Erosioindeksi | 0,05** | 0,15 | 0,25 | 0,63 |
| | Nivelraon kaventuminen | 0,03 | 0,11 | 0,17 | 0,51 |
| Ei radiologista etenemistä, n (%) (muutos lähtötilanteesta, kun mTSS ≤ 0) | | 226 (83)‡ | 226 (82)‡ | 211 (79) | 194 (73) |
| Eksploratiiviset päätetapahtumat | | | | | |
| Viikko 24: | ACR/EULAR-remissio, Boole, n (%) | 47 (18,4)‡ | 38 (14,2) | 43 (16,7)‡ | 25 (10,0) |
| | ACR/EULAR-remissio, indeksi, n (%) | 73 (28,5)‡ | 60 (22,6) | 58 (22,6) | 41 (16,4) |
| Viikko 52: | ACR/EULAR-remissio, Boole, n (%) | 59 (25,7)‡ | 43 (18,7) | 48 (21,1) | 34 (15,5) |
| | ACR/EULAR-remissio, indeksi, n (%) | 83 (36,1)‡ | 69 (30,0) | 66 (29,3) | 49 (22,4) |

mTSS - modified Total Sharp Score

Kaikki tehoa koskevat vertailut vs. lumevalmiste + MTX. ***p ≤ 0,0001; **p < 0,001; *p < 0,05;

‡p-arvo < 0,05 vs. lumevalmiste + MTX, mutta päätetapahtuma oli eksploratiivinen (ei mukana tilastollisen testauksen hierarkiassa eikä monivertailua ole siksi kontrolloitu)

COVID-19

Kliininen teho

RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) -työryhmätutkimus sairaalahoidossa olevilla COVID-19-diagnoosin saaneilla aikuisilla

RECOVERY oli laaja, satunnaistettu, kontrolloitu, avoin, monikeskusalustatutkimus, joka tehtiin Isossa-Britanniassa mahdollisten hoitojen tehon ja turvallisuuden arvioimiseksi sairaalahoidossa olevilla vaikeaa COVID-19-tautia sairastavilla aikuispotilailla. Kaikki mukaan soveltuneet potilaat saivat tavanomaista hoitoa ja alkuvaiheessa (päävaiheessa) heidät satunnaistettiin. Tutkimukseen mukaan soveltuneilla potilailla oli kliinisesti epäily tai laboratoriotestien varmistettu SARS-CoV-2-

infektio, eikä heillä ollut vasta-aiheita millekään hoidolle. Potilaat, joilla oli kliinisesti havaittu etenevä COVID-19-tauti (määritelty happisaturaatioksi < 92 % huoneilmassa tai happihoito ja CRP-arvo ≥ 75 mg/l), soveltuivat toiseen satunnaistamiseen saamaan joko tosilitsumabia laskimoon tai pelkästään tavanomaista hoitoa.

Tehon analyysit tehtiin hoitoaikeen mukaisesta (ITT) potilasjoukosta, johon kuului 4 116 potilasta, joista 2 022 potilasta satunnaistettiin tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneeseen haaraan ja 2 094 potilasta satunnaistettiin pelkästään tavanomaista hoitoa saaneeseen haaraan. Hoitoaikeen mukaisen potilasjoukon demografiset ja taudin ominaisuudet lähtötilanteessa olivat hyvin tasapainossa hoitohaarojen kesken. Osallistujien ikä oli keskimäärin 63,6 vuotta (keskihajonta 13,6 vuotta). Valtaosa potilaista oli miehiä (67 %) ja valkoihoisia (76 %). CRP-arvon mediaani (vaihteluväli) oli 143 mg/l (75–982).

Lähtötilanteessa 0,2 % (n = 9) potilaista ei saanut lisähappea, 45 % potilaista tarvitsi pienivirtauksista happihoitoa, 41 % potilaista tarvitsi kajoamatonta hengityskonehoitoa tai suurivirtauksista happihoitoa ja 14 % potilaista tarvitsi invasiivista hengityskonehoitoa; 82 %:n raportoitiin saaneen systeemistä kortikosteroidihoitoa (määriteltiin potilaiksi, jotka aloittivat systeemisen kortikosteroidihoidon joko ennen satunnaistamista tai satunnaistamisajankohtana). Yleisimmät samanaikaiset sairaudet olivat diabetes (28,4 %), sydänsairaus (22,6 %) ja krooninen keuhkosairaus (23,3 %).

Ensisijainen hoitotulos oli kuolleisuus päivän 28 kohdalla. Tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneen haaran ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneen haaran vertailussa riskiteheyksien suhde oli 0,85 (95 %:n luottamusväli: 0,76–0,94), joka oli tilastollisesti merkitsevä tulos (p = 0,0028). Kuoleman todennäköisyyden päivään 28 mennessä arvioitiin olleen tosilitsumabihaarassa 30,7 % ja tavanomaisen hoidon haarassa 34,9 %. Riskin eroksi arvioitiin -4,1 % (95 %:n luottamusväli: -7,0 – -1,3 %), mikä on yhdenmukainen ensisijaisen analyysin kanssa. Ennalta määritellyssä alaryhmässä, jossa potilaat saivat lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa, riskitehyssuhde oli 0,79 (95 %:n luottamusväli: 0,70–0,89), ja ennalta määritellyssä alaryhmässä, jossa potilaat eivät saaneet lähtötilanteessa systeemistä kortikosteroidihoitoa, se oli 1,16 (95 %:n luottamusväli: 0,91–1,48).

Sairaalasta kotiutumiseen kuluneen ajan mediaani oli tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa 19 päivää ja tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa > 28 päivää (riskiteheyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 1,22 [1,12–1,33]).

Niistä potilaista, jotka eivät tarvinneet lähtötilanteessa invasiivista hengityskonehoitoa, päivään 28 mennessä hengityskonehoitoa tarvinneiden tai kuolleiden osuus oli tosilitsumabin ja tavanomaisen hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa 35 % (619/1 754) ja pelkästään tavanomaista hoitoa saaneessa haarassa 42 % (754/1 800) (riskisuhde [95 %:n luottamusväli] = 0,84, [0,77–0,92] p < 0,0001).

Pediatriset potilaat

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Kliininen teho

Tosilitsumabin tehoa aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoidossa on selvitetty 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli kaksi rinnakkaista ryhmää. Tutkimukseen hyväksytyillä potilailla oli aktiivinen tauti ja he olivat sairastaneet yleisoireista nivelreumaa vähintään kuusi kuukautta. Akuutissa pahenemisvaiheessa olevia potilaita, jotka tarvitsivat > 0,5 mg/kg prednisoniannoksia, ei hyväksytty tutkimukseen. Vaikutusta makrofagiaktivaatio-oireyhtymän hoidossa ei ole tutkittu.

Potilaat (MTX-hoidossa tai ilman) satunnaistettiin (tosilitsumabi:lumelääke = 2:1) jompaankumpaan kahdesta hoitoryhmästä. Toisessa ryhmässä 75 potilasta sai tosilitsumabi-infusion joka toinen viikko joko annoksella 8 mg/kg (≥ 30 kg painavat potilaat) tai annoksella 12 mg/kg (< 30 kg painavat potilaat), ja toisessa ryhmässä 37 potilaalle annettiin lumelääkeinfusio joka toinen viikko. Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen oli sallittua kuudennesta viikosta alkaen niille potilaille, jotka saavuttivat JIA ACR70 -vasteen (JIA = juveniili idiopaattinen artriitti). 12 viikon

jälkeen tai vaihdettuaan hoitoa taudin pahenemisen vuoksi potilaita siirrettiin tutkimuksen avoimeen vaiheeseen, jossa he saivat painonmukaista jatkohoitoa.

Kliininen vaste

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka viikkoon 12 mennessä saavuttivat JIA ACR -kriteerien perusteella vähintään 30 % paremman vasteen (JIA ACR30 -vaste) ja jotka olivat kuumeettomia (ei $\geq 37,5$ °C:n mittaustuloksia seitsemän edellisen vuorokauden aikana). 85 % (64/75) tosilitsumabihoitoa ja 24,3 % (9/37) lumelääkettä saaneista potilaista saavutti tämän päätetapahtuman. Ryhmien välinen ero oli erittäin merkitsevä ($p < 0,0001$).

Potilaiden jakaumat saavutettujen JIA ACR 30, 50, 70 ja 90 -vasteiden mukaan esitetään taulukossa 8.

Taulukko 8. JIA ACR -vasteosuudet viikolla 12 (% potilaista)

| Vaste | Tosilitsumabi N = 75 | Lume 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 $p < 0,0001$, tosilitsumabi vs. lumelääke

Systemiset vaikutukset

Tosilitsumabiryhmän potilaista, joilla oli yleisoireisesta lastenreumasta johtuvaa kuumetta hoidon alussa, 85 % oli kuumeettomia viikolla 12 (ei $\geq 37,5$ °C:n mittaustuloksia 14 edellisen vuorokauden aikana). Lumelääkeryhmässä kuumeettomien potilaiden osuus oli vain 21 % ($p < 0,0001$).

12 viikon tosilitsumabihoidon jälkeen vakioitu keskimääräinen muutos VAS-kipuindeksissä oli 41 VAS-pisteen vähennys (asteikolla 0–100 pistettä) verrattuna yhden VAS-pisteen vähennykseen lumelääkeryhmässä ($p < 0,0001$).

Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen

Kortikosteroidiannoksen pienentäminen sallittiin JIA ACR70 -vasteen saavuttaneille potilaille. Tosilitsumabiryhmässä 17 potilasta (24 %) ja lumelääkeryhmässä yksi (3 %) potilas pystyi pienentämään kortikosteroidiannostaan vähintään 20 % ilman JIA ACR30 -vasteen heikkenemistä tai systeemisten oireiden ilmaantumista viikkoon 12 mennessä ($p = 0,028$). Kortikosteroidiannoksen pienentämistä jatkettiin, ja tutkimusviikolla 44 oraalisten kortikosteroidien ottamisen oli lopettanut 44 potilasta. Samaan aikaan JIA ACR -vasteet pysyivät ennallaan.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Niiden potilaiden osuus, jotka osoittivat pienintä kliinisesti merkittävää paranemista kaikissa lapsipotilaan toimintakyvyn arviointiin perustuvissa mittareissa (yksilöllisen kokonais-HAQ-DI-indeksin pieneneminen $\geq 0,13$ yksikköä), oli viikolla 12 huomattavasti suurempi tosilitsumabiryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, 77 % vs. 19 % ($p < 0,0001$).

Laboratorioarvot

Tosilitsumabiryhmän potilaista 67 prosentilla (50/75) hemoglobiiniarvo oli hoidon alkaessa viitealueen alarajan alapuolella. Viikolla 12 hemoglobiiniarvo oli noussut viitealueelle 80 prosentilla näistä potilaista (40/50), kun lumeryhmässä vastaava nousu todettiin vain 7 prosentilla (2/29) potilaista, joiden hemoglobiini oli hoidon alkaessa viitealueen alapuolella ($p < 0,0001$).

Polyartriittia sairastavat potilaat

Kliininen teho

Tosilitsumabin tehoa aktiivista polyartriittia sairastavien lasten hoidossa on selvitetty kolmiosaisessa tutkimuksessa WA19977, johon kuului avoin jatkotutkimus. Osa I koostui 16 viikkoa kestäneestä aktiivisesta tosilitsumabihoidon aloitusjaksosta ($n = 188$), jonka jälkeinen osa II oli 24 viikkoa

kestänyt satunnaistettu kaksoissokkoutettu lumekontroloitu hoidon lopettamisjakso (n = 163). Tämän jälkeen seurasi osa III, joka oli 64 viikkoa kestänyt avoin jakso. Osassa I tutkimukseen hyväksytyt ≥ 30 kg:n painoiset potilaat saivat neljä 8 mg/kg tosilitsumabiannosta laskimoon neljän viikon välein, kun taas < 30 kg:n painoiset potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan laskimoon neljä tosilitsumabiannosta (joko 8 mg/kg tai 10 mg/kg) neljän viikon välein. Jos potilas oli tutkimuksessa mukana osan I päättymiseen saakka ja sai viikolla 16 vähintään JIA ACR30 -vasteen verrattuna lähtötilanteeseen, potilas soveltui jatkamaan tutkimusta sokkoutetussa hoidon lopettamisjaksossa (osa II). Osassa II potilaat satunnaistettiin joko tosilitsumabihoitoon (samoina annoksina kuin osassa I) tai lumelääkkeeseen suhteessa 1:1 samanaikaisen MTX:n ja kortikosteroidien käytön perusteella stratifioituna. Potilaat olivat mukana osassa II viikkoon 40 saakka tai kunnes potilas täytti JIA ACR30 -pahenemisvaiheen kriteerit (viikkoon 16 verrattuna), mikä johti potilaan siirtymiseen tosilitsumabihoitoon (osassa I annetulla annostuksella).

Kliininen vaste

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden sairaus oli pahentunut JIA ACR30 -kriteerien mukaisesti viikolta 16 viikolle 40. Sairaus paheni 48 %:lla (48,1 %, 39/81) lumelääkettä saaneista ja 25,6 %:lla (21/82) tosilitsumabia saaneista potilaista. Nämä osuuksien väliset erot olivat tilastollisesti merkitseviä ($p = 0,0024$).

Osan I päättyessä JIA ACR30 -vasteen saaneita oli 89,4 %, JIA ACR50 -vasteen saaneita 83,0 %, JIA ACR70 -vasteen saaneita 62,2 % ja JIA ACR90 -vasteen saaneita oli 26,1 %.

Hoidon lopettamisjakson aikana (osa II) JIA ACR30-, -50- ja -70-vasteen saaneiden potilaiden prosenttiosuudet viikolla 40 verrattuna lähtötilanteeseen on esitetty taulukossa 9. Jos potilaalla oli pahenemisvaihe osan II aikana (ja hän siirtyi tosilitsumabihoitoon) tai potilas vetäytyi tutkimuksesta, hänet luokiteltiin tässä tilastollisessa analyysissä ryhmään ”ei vastetta”. JIA ACR -vasteiden lisäanalyysi osoitti, että niistä potilaista, joilla tosilitsumabihoito oli jatkuvaa viikolle 40 asti, 95,1 % saavutti vähintään JIA ACR30 -vasteen. Tässä lisäanalyysissä huomioitiin havaintoarvot viikolla 40 riippumatta potilaalla esiintyneistä pahenemisvaiheista.

Taulukko 9. JIA ACR -vasteosuudet viikolla 40 verrattuna lähtötilanteeseen (potilaiden prosenttiosuudet)

| Vaste | Tosilitsumabi N = 82 | Lume N = 81 |
|--------|-------------------------|----------------|
| ACR 30 | 74,4 %* | 54,3 %* |
| ACR 50 | 73,2 %* | 51,9 %* |
| ACR 70 | 64,6 %* | 42,0 %* |

* $p < 0,01$, tosilitsumabi vs. lumelääke

Taudin aktiivisuutta osoittavien nivelten lukumäärä väheni merkitsevästi lähtötilanteesta tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (korjattu keskimuutos -14,3 vs. -11,4, $p = 0,0435$). Lääkärin yleisarvio taudin aktiivisuudesta asteikolla 0–100 mm mitattuna osoitti, että tosilitsumabi vähensi taudin aktiivisuutta enemmän kuin lumelääke (korjattu keskimuutos -45,2 mm vs. -35,2 mm, $p = 0,0031$).

VAS-kipuindeksin korjattu keskimuutos viikon 40 jälkeen oli tosilitsumabihoitoa saaneilla 32,4 mm (asteikolla 0–100 mm) ja 22,3 mm lumelääkettä saaneilla potilailla (tilastollisesti erittäin merkitsevä; $p = 0,0076$).

ACR-vasteita saavuttaneiden potilaiden osuudet olivat numeerisesti pienempiä niillä potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet biologista lääkehoitoa, kuten taulukossa 10 esitetään.

Taulukko 10. Niiden potilaiden määrä ja prosenttiosuus, joiden tauti paheni JIA ACR -kriteerien perusteella vähintään 30 % sekä niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saivat JIA ACR30/50/70/90 -vasteen viikolla 40, jaoteltuna aikaisemman biologisen lääkeytyksen mukaan (ITT-populaatio – tutkimuksen osa II)

| Biologinen käyttö | Lume | | Tosilitsumabi | |
|---|----------------|-------------|----------------|-------------|
| | Kyllä (N = 23) | Ei (N = 58) | Kyllä (N = 27) | Ei (N = 55) |
| JIA ACR30 -kriteerien mukainen taudin paheneminen | 18 (78,3) | 21 (36,2) | 12 (44,4) | 9 (16,4) |
| JIA ACR30 -vaste | 6 (26,1) | 38 (65,5) | 15 (55,6) | 46 (83,6) |
| JIA ACR50 -vaste | 5 (21,7) | 37 (63,8) | 14 (51,9) | 46 (83,6) |
| JIA ACR70 -vaste | 2 (8,7) | 32 (55,2) | 13 (48,1) | 40 (72,7) |
| JIA ACR90 -vaste | 2 (8,7) | 17 (29,3) | 5 (18,5) | 32 (58,2) |

Tosilitsumabiryhmään satunnaistetuilla potilailla oli vähemmän ACR30-kriteerien mukaisia taudin pahenemisia ja paremmat ACR-kokonaisvasteet kuin plaseboryhmän potilailla, riippumatta aiemmasta biologisesta lääkehoidosta.

COVID-19

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset tosilitsumabin käytöstä COVID-19-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimonsisäinen annostelu

Nivelreumapotilaat

Tosilitsumabin farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3 552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat saivat tosilitsumabia 4 mg/kg tai 8 mg/kg tunnin kestäväenä infuusiona neljän viikon välein 24 viikon ajan tai 162 mg ihon alle joko kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa 24 viikon ajan.

Seuraavat parametrit (odotettu keskiarvo \pm SD) arvioitiin tosilitsumabiannokselle 8 mg/kg, joka annettiin neljän viikon välein: vakaan tilan AUC = $38\,000 \pm 13\,000$ h $\mu\text{g/ml}$, minimipitoisuus (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ $\mu\text{g/ml}$ ja maksimipitoisuus (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC- ja C_{\max} -arvojen kumulaatiosuhteet olivat pienet: AUC 1,32 ja C_{\max} 1,09. Kumulaatiosuhde oli suurempi C_{\min} -arvojen osalta (2,49), mikä oli odotettua johtuen epälineaarisesta puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla. C_{\max} -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC-arvon osalta 8 viikon kuluttua ja C_{\min} -arvon osalta 20 viikon kuluttua. Tosilitsumabin AUC-, C_{\min} - ja C_{\max} -arvot nousivat potilaan painon mukaan. Jos potilas painoi 100 kg tai enemmän, tosilitsumabin vakaan tilan AUC-arvo (odotettu keskiarvo \pm SD) oli $50\,000 \pm 16\,800$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, C_{\min} -arvo $24,4 \pm 17,5$ $\mu\text{g/ml}$ ja C_{\max} -arvo $226 \pm 50,3$ $\mu\text{g/ml}$. Arvot ovat korkeammat kuin yllä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset arvot (ts. kaikki painoryhmät). Tosilitsumabin annos-vastekäyrä tasaantuu suuremmilla altistuksilla siten, että lisäykset tosilitsumabin pitoisuudessa eivät samassa suhteessa anna lisähyötyä tehossa. Kliinisesti merkittävää parannusta tehossa ei havaittu potilailla, joita hoidettiin yli 800 mg:n tosilitsumabiannoksilla. Siksi ei suositella tosilitsumabin kerta-annoksia, jotka ylittävät 800 mg (ks. kohta 4.2).

COVID-19-potilaat

Tosilitsumabin farmakokinetiikkaa selvitettiin WA42380-tutkimuksessa (COVACTA) ja CA42481-tutkimuksessa (MARIPOSA) tekemällä populaatiofarmakokineettinen analyysi tietokannasta, joka koostuu 380 aikuisen COVID-19-potilaan tiedoista. Nämä potilaat saivat 8 mg/kg tosilitsumabia kertainfuusiona tai vähintään 8 tunnin välein annettuina kahtena infuusiona. Tosilitsumabiannoksen 8 mg/kg osalta arvioitiin seuraavat parametrit (ennustettu keskiarvo \pm keskihajonta): käyrän alle jäävä pinta-ala 28 päivän aikana (AUC_{0-28}) = 18 312 (5 184) tuntia $\cdot\mu\text{g/ml}$, pitoisuus päivänä 28 ($C_{\text{day}28}$) = 0,934 (1,93) $\mu\text{g/ml}$ ja huippupitoisuus (C_{max}) = 154 (34,9) $\mu\text{g/ml}$. AUC_{0-28} -, $C_{\text{day}28}$ - ja C_{max} -arvot arvioitiin myös, kun kaksi 8 mg/kg tosilitsumabiannosta annettiin 8 tunnin välein (ennustettu keskiarvo \pm keskihajonta): AUC_{0-28} 42 240 (11 520) tuntia $\cdot\mu\text{g/ml}$ ja $C_{\text{day}28}$ 8,94 (8,5) $\mu\text{g/ml}$ ja C_{max} 296 (64,7) $\mu\text{g/ml}$.

Jakautuminen

Nivelreumapotilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 3,72 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 3,35 l, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 7,07 l.

Aikuisilla COVID-19-potilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 4,52 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 4,23 l, joten jakautumistilavuus oli 8,75 l.

Eliminaatio

Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti, joista toinen vaihe on lineaarinen puhdistuma ja toinen noudattaa pitoisuudesta riippuvaista epälineaarista puhdistumaa. Nivelreumapotilailla lineaarinen puhdistuma oli 9,5 ml/h. Aikuisilla COVID-19-potilailla lineaarinen puhdistuma oli seuraava: 17,6 ml/h lähtötilanteen järjestysasteikon (*ordinal scale, OS*) arvon ollessa 3 (OS 3, lisähappea tarvitsevat potilaat), 22,5 ml/h lähtötilanteessa OS 4 -potilailla (suurivirtauksista happihoitoa tai kajoamatonta hengityskonehoitoa tarvitsevat potilaat), 29 ml/h lähtötilanteessa OS 5 -potilailla (hengityskonehoitoa tarvitsevat potilaat) ja 35,4 ml/h lähtötilanteessa OS 6 -potilailla (ECMO-hoitoa eli veren kehonulkoista happeuttamista tai hengityskonehoitoa ja lisähappitukea tarvitsevat potilaat). Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun tosilitsumabipitoisuus on alhainen. Tosilitsumabipitoisuuden suurentuessa epälineaarinen puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) riippui pitoisuudesta. Kun vakaa tila oli saavutettu annoksen ollessa 8 mg/kg neljän viikon välein, efektiivinen $t_{1/2}$ lyheni pitoisuuden pienentyessä annosvälin aikana 18 vuorokaudesta 6 vuorokauteen.

COVID-19-potilailla pitoisuudet seerumissa olivat määrittysrajan alapuolella keskimäärin 35 päivää yhden laskimoon annetun 8 mg/kg tosilitsumabi-infusion jälkeen.

Lineaarisuus

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. AUC- ja C_{min} -arvojen havaittiin suurenevan annossuhdetta enemmän annoksen ollessa 4 mg/kg tai 8 mg/kg neljän viikon välein. C_{max} nousi samassa suhteessa kuin annos. Annoksen ollessa 8 mg/kg arvioitu vakaan tilan AUC-arvo oli 3,2-kertainen verrattuna annokseen 4 mg/kg. Vastaava vakaan tilan C_{min} -arvo oli 30-kertainen.

Eritysryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta

(Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettu kreatiniinipuhdistuma < 80 ml/min ja ≥ 50 ml/min) ei vaikuttanut tosilitsumabin farmakokineetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksista tosilitsumabin farmakokineetiikkaan ei ole tehty.

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Nivelreuma- ja COVID-19-potilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet tosilitsumabin farmakokineetiikkaan.

COVID-19-potilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset varmistivat, että sekä paino että taudin vaikeusaste ovat kovariaatteja, joilla on merkittävä vaikutus tosilitsumabin lineaariseen puhdistumaan.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan tietokannasta. Potilaita oli hoidettu tosilitsumabilla joko 8 mg/kg laskimoon joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 12 mg/kg laskimoon joka toinen viikko (< 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle 10 päivän välein tai joka toinen viikko (< 30 kg painavat potilaat).

Taulukko 11. Yleisoireista lastenreumaa sairastaville potilaille laskimoon annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot \pm keskihajonnat

| Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit | 8 mg/kg joka 2. viikko ≥ 30 kg | 12 mg/kg joka 2. viikko < 30 kg |
|---|---|--|
| C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | $256 \pm 60,8$ | $274 \pm 63,8$ |
| C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$) | $69,7 \pm 29,1$ | $68,4 \pm 30,0$ |
| C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$) | $119 \pm 36,0$ | $123 \pm 36,0$ |
| Kumuloitumisen C_{max} | 1,42 | 1,37 |
| Kumuloitumisen C_{trough} | 3,20 | 3,41 |
| Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ}^* | 2,01 | 1,95 |

* τ = hoito-ohjelma 2 viikon ajan laskimoon

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 12 mg/kg (< 30 kg painavat potilaat) ja 8 mg/kg joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat) yhteydessä viikkoon 8 mennessä.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla sentraalinen jakautumistilavuus oli 1,87 l ja perifeerinen jakautumistilavuus 2,14 l, joten jakautumistilavuus oli vakaan tilan aikana 4,01 l. Lineaarinen puhdistuma arvioituna populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina oli 5,7 ml/h.

Viikolla 12 tosilitsumabin puoliintumisaika yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on enimmillään 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg ≥ 30 kg painaville ja 12 mg/kg < 30 kg painaville).

Polyartriittia sairastavat potilaat

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin polyartriittia sairastavilla potilailla populaatiofarmakokineettisellä analyysillä, jossa oli mukana 237 potilaan tiedot. Potilaat olivat saaneet hoitona annoksia 8 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (≥ 30 kg painavat potilaat), 10 mg/kg laskimoon joka neljäs viikko (< 30 kg painavat potilaat), 162 mg ihon alle joka toinen viikko (≥ 30 kg painavat potilaat) tai 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat).

Taulukko 12. Polyartriittia sairastaville potilaille laskimoon annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat

| Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit | 8 mg/kg joka 4. viikko ≥ 30 kg | 10 mg/kg joka 4. viikko < 30 kg |
|---|-----------------------------------|------------------------------------|
| C _{max} (µg/ml) | 183 ± 42,3 | 168 ± 24,8 |
| C _{trough} (µg/ml) | 6,55 ± 7,93 | 1,47 ± 2,44 |
| C _{mean} (µg/ml) | 42,2 ± 13,4 | 31,6 ± 7,84 |
| Kumuloitumisen C _{max} | 1,04 | 1,01 |
| Kumuloitumisen C _{trough} | 2,22 | 1,43 |
| Kumuloitumisen C _{mean} tai AUC _τ * | 1,16 | 1,05 |

*τ = hoito-ohjelmat 4 viikon ajan laskimoon

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan laskimoon annettujen annosten 10 mg/kg (paino < 30 kg) yhteydessä viikkoon 12 mennessä ja annosten 8 mg/kg (paino ≥ 30 kg) yhteydessä viikkoon 16 mennessä.

Tosilitsumabin puoliintumisaika polyartriittia sairastavilla potilailla on enimmillään 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg ≥ 30 kg painaville ja 10 mg/kg < 30 kg painaville) (vakaata tilaa antovälillä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, koska monoklonaalisia IgG1-vasta-aineita ei pidetä luontaisina karsinogeneineinä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot osoittivat, että IL-6 vaikuttaa tiettyjen syöpätyyppien etenemiseen ja apoptoosiresistenssiin. Nämä tiedot eivät viittaa siihen, että tosilitsumabihoitoon liittyy merkittävää syövän kehittymisen ja etenemisen riskiä. Pitkäaikaisessa kuuden kuukauden toksisuustutkimuksessa ei havaittu proliferoivia leesioita jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) eikä IL-6-defisienteillä hiirillä.

Käytävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin tosilitsumabihoitoa aikana. Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu endokriinisesti aktiivisiin elimiin eikä lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään IL-6-defisienteillä hiirillä. Tosilitsumabilla ei havaittu olevan suoraa eikä epäsuoraa haitallista vaikutusta tiineyteen eikä alkion- tai sikiönkehitykseen, kun sitä annettiin jaavanmakakeille tiineyden alkuvaiheessa. Keskenmenojen / alkio- ja sikiökuolemien vähäistä lisääntymistä havaittiin kuitenkin suurta annostusta 50 mg/kg/vrk saaneiden ryhmässä, jossa systeeminen altistus oli suuri (> 100-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna), lumeryhmään ja muihin pientä annosta saaneiden ryhmiin verrattuna. Vaikka IL-6 ei näytä olevan ratkaisevan tärkeä sytokiini sikiön kasvun kannalta eikä emon ja sikiön immunologisessa vuorovaikutuksen säätelyssä, tämän löydöksen yhteyttä tosilitsumabihoitoon ei voida sulkea pois.

Hoito hiiren analogeilla ei aiheuttanut lisääntynyttä toksisuutta nuorilla hiirillä. Häiriöitä ei havaittu etenkin luuston kehityksessä, immuuniteetissä eikä sukupuolisessa kypsymisessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi (E 473)
Polysorbaatti 80 (E 433)
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Arginiinihydrokloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta: 80 mg/4 ml
3 vuotta: 200 mg/10 ml
27 kuukautta: 400 mg/20 ml

Laimennettu lääkevalmiste

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden 9 mg/ml:n natriumkloridiliuoksella laimentamisen jälkeen on osoitettu olevan 48 tuntia 30 °C:ssa ja enintään 4 vuorokautta jääkaapissa 2–8 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta 9 mg/ml:n natriumkloridi-injektionesteellä laimennettu liuos tulee käyttää välittömästi. Jos liuosta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimentamista ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio pullo(t) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tosilitsumabi on pakattu injektio pulloon (tyypin I lasi), jossa on tulppa (butyylikumia). Injektio pullo sisältää 4 ml, 10 ml tai 20 ml konsentraattia. Pakkauskoot: 1 ja 4 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laimentamisohjeet (ennen annostelua)

Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Laimennettavan liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua tosilitsumabin käyttökuntoon saattamista varten.

Nivelreuma ja COVID-19

Vedä aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta tosilitsumabikonsentraattia. Tarvittava määrä tosilitsumabikonsentraattia (0,4 ml/kg) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Käyttö pediatriisille potilaille

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta tosilitsumabikonsentraattia. Tarvittava määrä tosilitsumabikonsentraattia (**0,4 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat (< 30 kg)

Vedä aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta tosilitsumabikonsentraattia. Tarvittava määrä tosilitsumabikonsentraattia (**0,6 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Polyartriittia sairastavat potilaat (< 30 kg)

Vedä aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta tosilitsumabikonsentraattia. Tarvittava määrä tosilitsumabikonsentraattia (**0,5 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntelemällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Tosilitsumabi on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on annettava käyttöaiheita nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia käsittävä koulutuspaketti kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän Tofidence-valmistetta. Koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat materiaalit:

- Lääkärin tietopaketti
- Sairaanhoitajan tietopaketti

- Potilaan tietopaketti

Ennen koulutusmateriaalin jakamista myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin sisällöstä, muodosta ja viestintäsuunnitelmasta (jakelutapa mukaan lukien).

Lääkärin tietopaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset osiot:

- Viittaus valmisteyhteenvedoon (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Annoksen laskeminen (nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastaville potilaille), infuusion valmistelu ja infuusionopeus
- Vakavien infektioiden riski
 - Valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on aktiivinen tai epäilty infektio
 - Valmiste voi vähentää akuutin infektion merkkejä ja oireita ja siten viivästyttää diagnoosin tekoa
- Maksatoksisuuden riski
 - Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabihoidon aloittamista potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot ovat yli puolitoistakertaiset viitearvojen ylärajaan nähden ($> 1,5 \times$ viitevälin yläraja). Hoitoa ei suositella potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot ovat $> 5 \times$ viitevälin yläraja.
 - Nivelreuman, polyartriitin tai yleisoireisen lastenreuman hoitoon valmistetta käyttävien potilaiden ALAT- ja ASAT-arvoja pitää seurata joka 4.–8. viikko hoidon kuuden ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen joka 12. viikko. Annoksen muutossuositukset transaminaasiarvojen perusteella, mukaan lukien tosilitsumabihoidon lopettamista koskevat suositukset, ovat linjassa valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 kanssa.
- Gastrointestinaalisten perforaatioiden riski, varsinkin potilailla, joilla on aikaisemmin todettu divertikuliitti tai suoliston haavaumia
- Ohjeet vakavien haittavaikutusten raportoimiseen
- Potilaan tietopaketti (hoitohenkilökunta antaa sen potilaille)
- Ohjeet makrofagiaktivaatio-oireyhtymän diagnostisoimiseen yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla
- Suositukset annostuksen keskeyttämiseksi yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla.

Sairaanhoitajan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Hoitovirheiden ja infuusioreaktioiden estäminen
 - Infuusion valmistelu
 - Infuusionopeus
- Potilaan seuranta infuusioreaktioiden varalta
- Ohjeet vakavien haittavaikutusten raportoimiseen

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Pakkausseloste (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Potilaskortti
 - jossa on tietoa riskistä sairastua infektioihin. Infektiot voivat kehittyä vakaviksi, ellei niitä hoideta. Myös aiemmin sairastetut infektiot voivat palata.
 - jossa on tietoa Tofidence-valmistetta käyttävien potilaiden riskistä kehittää divertikuliitin pahenemiseen liittyviä oireita. Oireet voivat muuttua vakaviksi, ellei niitä hoideta.
 - jossa on tietoa Tofidence-valmistetta käyttävien potilaiden riskistä kehittää vakava maksavaurio. Potilaan maksan toimintaa seurataan verikokeilla. Potilaiden pitää heti kertoa hoitavalle lääkärille, jos he saavat maksatoksisuuden oireita, kuten väsymystä, vatsakipua ja ikterusta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tofidence 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkarosi, polysorbaatti 80, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, arginiinihydrokloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

80 mg/4 ml

1 injektiopullo à 4 ml

4 injektiopulloa à 4 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulee käyttää välittömästi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tofidence 20 mg/ml steriili konsentraatti
tosilitsumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

i.v.-infuusio

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/4 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tofidence 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkaroosi, polysorbaatti 80, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, arginiinihydrokloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

200 mg/10 ml
1 injektiopullo à 10 ml
4 injektiopulloa à 10 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulee käyttää välittömästi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tofidence 20 mg/ml steriili konsentraatti
tosilitsumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

i.v.-infuusio

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg/10 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tofidence 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkaroosi, polysorbaatti 80, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, arginiinihydrokloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

400 mg/20 ml

1 injektiopullo à 20 ml

4 injektiopulloa à 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulee käyttää välittömästi.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tofidence 20 mg/ml steriili konsentraatti
tosilitsumabi
i.v.

2. ANTOTAPA

i.v.-infuusio

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

400 mg/20 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tofidence 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten tosilitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, jotka sinun on hyvä tietää, ennen Tofidence 20 mg/ml (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) -hoitoa ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tofidence on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Tofidencea
3. Miten Tofidencea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tofidencen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tofidence on ja mihin sitä käytetään

Tofidencen vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu tietynlaisissa immuunisoluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6-sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. Tofidence lievittää oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. Tofidencen on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

- **Tofidencea käytetään** kohtalaisen tai vaikean aktiivisen autoimmuunisairauden nivelreuman **hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta. Tofidence-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatin kanssa. Tofidencea voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.
- **Tofidencea** voidaan myös käyttää vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman **hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.
- **Tofidencea käytetään lapsille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** Tofidencea käytetään 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka sairastavat **yleisoireiseksi lastenreumaksi** kutsuttua tulehdussairautta, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa. Tofidencea annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.
- **Tofidencea käytetään lapsille polyartriitin hoitoon.** Tofidencea käytetään 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, jotka sairastavat **polyartriitiksi** kutsuttua tulehdussairautta, joka aiheuttaa

kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä. Tofidencea annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **Tofidencea käytetään** koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon **aikuisille**, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja tarvitsevat lisähapetta tai hengityskonehoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Tofidencea

Sinulle ei saa antaa Tofidencea

- jos olet **allerginen** tosilitsumabilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen vaikea infektio.

Jos jokin näistä koskee sinua, kerro siitä infuusion antavalle lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Tofidencea

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien turvotusta tai ihottumaa lääkkeen antamisen (infuusion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on jokin **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro heti lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. Tofidence voi heikentää elimistön kykyä puolustautua infektioita vastaan, ja se voi pahentaa jo olemassa olevia infektioita tai lisätä uusien infektioiden riskiä.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **tuberkuloosi**. Ennen Tofidence-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro heti lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion Tofidence-hoidon aikana tai sen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut **suolistohaavaumia** tai **divertikuliittia**. Oireita voivat olla vatsakipu, selittämättömät muutokset suoliston toiminnassa ja samanaikainen kuume.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **maksasairaus**. Lääkäri voi määrätä sinut verikokeeseen selvittääkseen maksasi toimintaa ennen Tofidence-hoidon aloittamista.
- **Kerro lääkärille, jos potilas** (joko aikuinen tai lapsi) **on hiljattain saanut jonkin rokotuksen** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille, erityisesti lapsille, suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuosittelujen mukaisesti ennen Tofidence-hoidon aloittamista, paitsi jos tarvitaan kiireellistä hoitoa. Tiettyntyyppisiä rokotteita ei pidä antaa Tofidence-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko Tofidence-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonneet kolesterolitasot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata Tofidence-hoidon aikana.
- Jos sinulla on todettu kohtalainen tai vaikea **munuaisten vajaatoiminta**, lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on **jatkuvaa päänsärkyä**.

Lääkäri määrää sinut verikokeeseen ennen Tofidence-hoidon aloittamista ja hoidon aikana alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Tofidencea ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Kerro lääkärille, jos lapsi on aiemmin sairastanut **makrofagiaktivaatio-oireyhtymää** (tietynlaisten verisolujen aktivoitumista ja hallitsematonta lisääntymistä). Lääkäri päättää, sopiiko Tofidence-hoito hänelle.

Tofidence sisältää polysorbaattia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per 20 mg/ml tosilitsumabia. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Muut lääkevalmisteet ja Tofidence

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät (tai lapsesi on käyttänyt, jos hän on potilas) tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman lääkemääräystä saatavia lääkkeitä. Tofidence voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

- metyyliiprednisoloni, deksametasoni (käytetään **tulehduksen** lievittämiseksi)
- simvastatiini tai atorvastatiini (käytetään alentamaan **kolesterolitasoja**)
- kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini (käytetään **korkean verenpaineen** hoitoon)
- teofylliini (käytetään **astman** hoitoon)
- varfariini tai fenpropromoni (käytetään **verenhennuslääkkeinä**)
- fenytoiini (käytetään **kouristuslääkkeenä**)
- siklosporiini (käytetään elinsiirtojen yhteydessä **vaimentamaan immuunijärjestelmää**)
- bentsodiatsepiinit, esim. tematsepaami (käytetään **ahdistuksen lievittämiseen**).

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia Tofidencea ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden biologisten nivelreumalääkkeiden kanssa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman tai polyartriitin hoitoon.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tofidencea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Lopeta imettäminen, jos sinulle suunnitellaan Tofidencen antamista ja keskustele asiasta lääkärin kanssa. Odota viimeisen hoitokerran jälkeen vähintään 3 kuukautta ennen kuin aloitat imettämisen. Ei tiedetä, erittyykö Tofidence äidinmaitoon.

Tähän mennessä saadut tiedot eivät viittaa siihen, että tämä hoito vaikuttaisi hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita.

3. Miten Tofidencea käytetään

Tämä lääke on lääkärin määräämä reseptilääke.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Tofidencen tiputuksena laskimoon. Liuos laimennetaan, annetaan infuusiona laskimoon ja sinun tilaasi seurataan hoidon aikana ja sen jälkeen.

Aikuiset nivelreumapotilaat

Aikuisten tavallinen Tofidence-annos on 8 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti. Hoitovasteestasi riippuen lääkäri voi pienentää annoksen 4 mg:aan/kg. Annos voidaan nostaa takaisin annokseen 8 mg/kg, jos se on tarpeen.

Tofidencea annetaan aikuisille neljän (4) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

Yleisireista lastenreumaa sairastavat potilaat (iältään 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Tavanomainen Tofidence-annos on painonmukainen.

- Jos painat alle 30 kg: annos on **12 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti**.
- Jos painat 30 kg tai enemmän: annos on **8 milligrammaa painokiloa (mg/kg) kohti**.

Annos lasketaan joka antokerralla potilaan painon mukaan.

Tofidencea annetaan yleisireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille kahden (2) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat (iältään 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Tavanomainen Tofidence-annos on painonmukainen.

- Jos painat alle 30 kg: annos on **10 mg painokiloa (mg/kg) kohti**.
- Jos painat 30 kg tai enemmän: annos on **8 mg painokiloa (mg/kg) kohti**.

Annos lasketaan joka antokerralla potilaan painon mukaan.

Tofidencea annetaan polyartriittia sairastaville lapsipotilaille neljän (4) viikon välein tiputuksena laskimoon (laskimonsisäinen infuusio) yhden tunnin kuluessa.

Potilaat, joilla on koronavirustauti (COVID-19)

Tavanomainen Tofidence-annos on **8 mg painokiloa (mg/kg) kohti**. Toinen annos voi olla tarpeen.

Jos sinulle annetaan enemmän Tofidencea kuin pitäisi

Tofidence-hoidon antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että lääkettä annettaisiin liikaa. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulta jää Tofidence-annos saamatta

Tofidence-hoidon antaa lääkäri tai sairaanhoitaja, joten on epätodennäköistä, että jokin annos jäisi väliin. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos lopetat Tofidence-hoidon

Älä lopeta Tofidencen käyttöä, ennen kuin olet keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutuksia voi ilmaantua vielä vähintään kolmen (3) kuukauden jälkeenkin viimeisestä Tofidence-annoksesta.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin.

Nämä ovat yleisiä: niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

Allergiset reaktiot infuusion aikana tai infuusion jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyöräytytys
- ihottuma, kutina, nokkosrokko, huulten, kielen tai kasvojen turpoaminen.

Jos havaitset jotakin näistä, ota **välittömästi** yhteyttä lääkäriin.

Vakavan infektion oireet

- kuume ja vilunväristykset
- rakkulat suussa tai iholla
- vatsakipu.

Maksatoksisuuden oireet

Nämä ovat harvinaisia: niitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- väsymys
- vatsakipu
- keltaisuus (ihon tai silmien keltaisuutta).

Jos havaitset jotakin näistä, ota **mahdollisimman pian** yhteyttä lääkäriin.

Hyvin yleisiä hättävaihtuksia: *Saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä*

- ylähengitystieinfektiot, joiden tyypilliset oireet ovat yskä, nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, kurkkukipu ja päänsärky
- korkeat veren rasva-arvot (kolesteroliarvot).

Yleisiä hättävaihtuksia: *Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä*

- keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- vyöruusu (*herpes zoster*)
- yskänrokko eli huuliherpes (suun *herpes simplex* -infektio), rakkulat
- ihoinfektio (selluliitti), johon voi liittyä myös kuumetta ja vilunväristyksiä
- ihottuma ja kutina, nokkosrokko
- allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- silmäinfektio (konjunktiviitti)
- päänsärky, huimaus, korkea verenpaine
- suun haavaumat, vatsakipu
- nesteen kertyminen (turvotus) alaraajoihin, painon nousu
- yskä, hengenahdistus
- verikokeissa todettu alhainen valkosoluarvo (neutropenia, leukopenia)
- poikkeavat maksan toimintakokeet (kohonneet transaminaasiarvot)
- verikokeissa todettu kohonnut bilirubiinipitoisuus
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

Melko harvinaisia hättävaihtuksia: *Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta*

- divertikuliitti (kuume, pahoinvointi, ripuli, ummetus, vatsakipu)
- punaiset turvonneet alueet suussa
- korkeat veren rasva-arvot (triglyseridit)
- mahahaava
- munuaiskivet
- kilpirauhasen vajaatoiminta.

Harvinaisia hättävaihtuksia: *Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta*

- Stevens–Johnsonin oireyhtymä (ihottuma, joka voi johtaa vaikeaan ihon rakkuloitumiseen ja kuoriutumiseen)
- kuolemaan johtavat allergiset reaktiot (anafylaksia)
- maksatulehdus (hepatiitti), keltaisuus.

Hyvin harvinaisia hättävaihtuksia: *Saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta*

- valkoisten ja punaisten verisolujen sekä verihiutaleiden niukkuus
- maksan vajaatoiminta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat

Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla nivelreumapotilailla on havaittu. Jotkut haittavaikutukset olivat yleisempiä: nenän ja kurkun tulehdus, ripuli, veren valkosoluarvojen väheneminen ja maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat

Polyartriittia sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin aikuisilla nivelreumapotilailla on havaittu. Jotkut haittavaikutukset olivat yleisempiä: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja veren valkosoluarvojen väheneminen.

5. Tofidencen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullojen etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätymä.

Tiedot tosilitsumabin säilyttämisestä ja käyttöajasta sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu ja käyttövalmis, ovat kohdassa ”Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille”.

Pidä injektiopullo(t) ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tofidence sisältää

- Vaikuttava aine on tosilitsumabi.
 - Yksi 4 ml:n injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).
 - Yksi 10 ml:n injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).
 - Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia (20 mg/ml).
- Muut aineet ovat sakkaroosi (E 473), polysorbaatti 80 (E 433), L-histidiini, L-histidiinihydrokloridi, arginiinihydrokloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tofidence on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Konsentraatti on kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Tofidence on pakattu injektiopulloon (tyypin I lasia), joissa on tulppa (butyylikumia) ja joka sisältää 4 ml, 10 ml tai 20 ml konsentraattia. Pakkauskoot: 1 ja 4 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 68 30 56

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 21 93 95 87

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Ewopharma România SRL
Tel: + 40 212 601 407

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 800 9836

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 66 16 40 32

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Laimentamisohjeet (ennen annostelua)

Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi. Laimennettavan liuoksen on oltava kirkasta tai opalisoivaa ja väritöntä tai vaaleankeltaista eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua Tofidencen käyttökuntoon saattamista varten.

Nivelreuma- ja COVID-19-potilaat

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tofidence-konsentraattia. Tarvittava määrä Tofidence-konsentraattia (0,4 ml/kg) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Käyttö pediatriisille potilaille

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tofidence-konsentraattia. Tarvittava määrä Tofidence-konsentraattia (**0,4 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 100 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 100 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat (< 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tofidence-konsentraattia. Tarvittava määrä Tofidence-konsentraattia (**0,6 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Polyartriittia sairastavat potilaat (< 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tofidence-konsentraattia. Tarvittava määrä Tofidence-konsentraattia (**0,5 ml/kg**) vedetään injektiopullosta ja siirretään 50 ml:n infuusiopussiin. Lopullisen tilavuuden pitää olla 50 ml. Sekoita kääntämällä pussia varovasti ylösalaisin, jotta vältetään vaahdon muodostuminen.

Tofidence on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.