

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

Tyenne 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 kohdistuu ihmisen interleukiini 6 (IL-6) -reseptoriin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyenne 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 (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

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

Tosilitsumabin on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

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

Tyenne on tarkoitettu 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskäsiteläkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Tyenneä voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Tyenne 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. Tyenneä voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

Tyenne on tarkoitettu aikuisille sekä 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille pediatriisille potilaille kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaaman vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiiniin vapautumisoireyhtymän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Kaikille Tyenne-hoitoa 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) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaisista, vähennä Tyenne-annosta 4 mg:aan/kg tai keskeytä Tyenne-hoito, 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 Tyenne-hoito 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 Tyenne-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin Tyennellä 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 Tyenne-hoito Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen annoksella 4 mg/kg ja nosta annokseen 8 mg/kg kliinisen tilan mukaan.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

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

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 Tyenne-lisäinfuusio. 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).

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

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

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä (aikuiset ja pediatriiset potilaat)

Suosittu annostus sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon on 8 mg/kg vähintään 30 kg:n painoisille potilaille ja 12 mg/kg alle 30 kg:n painoisille potilaille. Annos annetaan 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon. Tyenne voidaan antaa yksinään tai yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa.

Jos ensimmäisen annoksen jälkeen ei havaita sytokiinien vapautumisoireyhtymän oireiden ja löydösten kliinistä lievenemistä, Tyenneä voidaan antaa enintään 3 lisäannosta. Seuraavien annosten välillä on oltava vähintään 8 tuntia. Potilaille, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä, ei suositella yli 800 mg:n annoksia infuusiota kohden.

Potilailla, joilla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen sytokiinien vapautumisoireyhtymä, on usein sytopenioita tai kohonnut ALAT- tai ASAT-arvo perussairautena sairastetun syövän, aiemman lymfosyyttivajetta aiheuttaneen solunsalpaajahoidon tai sytokiinien vapautumisoireyhtymän vuoksi.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Suosittelut annostukset 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 painoajan mittaan muuttuu pysyvästi.

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

Tosilitsumabihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annettu MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus 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 tosilitsumabihoidon 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 Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä Tyenne-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata ylläannettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Laboratorioarvo (solumäärä x 10⁹/l)	Toimenpide
ANC > 1	Jatka samalla annoksella.
ANC 0,5–1	Keskeytä Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen.

ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon 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 Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
< 50	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon 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 tosilitsumabihoidon 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.

Tosilitsumabihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos polyartriittia sairastavilla potilailla todetaan seuraavassa taulukossa esitettyjä poikkeavia laboratorioarvoja. Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon 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 Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi)-arvot ovat normalisoituneet.

> 3–5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä Tyenne-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata ylläannettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon 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 Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon 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 Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
< 50	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa 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 tosilitsumabihoidon aloittamisesta. Ellei potilaan tilassa tapahdu paranemista tänä aikana, hoidon jatkamista pitää arvioida huolellisesti uudelleen.

Läkkäät

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 tulisi seurata tarkasti näillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Laimentamisen jälkeen Tyenne annetaan nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastaville potilaille sekä potilaille, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä, laskimoon tunnin kestävä infuusiona.

Nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja COVID-19-tautia sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (≥ 30 kg)
Tyenne on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttisellä (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuoksella 100 ml:n tilavuuteen aseptista tekniikkaa käyttäen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (< 30 kg)
Tyenne on laimennettava steriilillä, pyrogeenittomalla 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttisellä (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektioneste, liuoksella 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 lääkitystä/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 tosilitsumabi (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). Valmisteen 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 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 tulisi 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 tosilitsumabihoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin tosilitsumabihoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkkeitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteestä määritettävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tosilitsumabihoidon 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 tosilitsumabihoidon yhteydessä nivelreumapotilailla (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabia tulisi 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.

Yliherkkyysoireot

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 tosilitsumabihoidon aikana. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoire/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 tosilitsumabihoidon 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 tosilitsumabihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun tosilitsumabihoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa ilmenevien yhdisteiden määrittäystä, 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 tosilitsumabioidon 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 tosilitsumabioidon lopettamista, 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 trombosyyttiärvon 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-estäjällä.

Aiemmin tosilitsumabilla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) on $< 2 \times 10^9/l$. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabioidon aloittamista potilaille, joiden neutrofiili- tai trombosyyttiärvon on alentunut (trombosyyttiärvon 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 trombosyyttiärvon $< 50 \times 10^3/\mu l$.

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

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

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla potilailla neutrofiili- ja trombosyyttiärvon 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 aterogeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliärvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

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

Neurologiset häiriöt

Lääkäreiden tulisi 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 tulisi antaa tosilitsumabihoidon 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 tosilitsumabihoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja tosilitsumabihoidon aloittamisen välillä on pidettävä tauko, jonka kesto on nykyisten immunosuppressanteja koskevien rokotussuositusten mukainen.

Sydän- ja verisuonitautiriski

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

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

Tosilitsumabin käytöstä yhdessä TNF-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.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,24 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) jokaisessa millilitrassa. Tämä vastaa 0,012 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tyenne laimennetaan kuitenkin 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusionesteeseen. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat suolarajoitettua ruokavaliota (ks. kohta 6.6).

COVID-19-potilaat

- Tosilitsumabivalmisteen tehoa ei ole varmistettu niiden COVID-19-potilaiden hoidossa, joiden CRP-arvo ei ole koholla, ks. kohta 5.1.
- Tosilitsumabivalmistetta 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. Valmisteen 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

Sairaalahoidossa 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 $< 50 \times 10^3/\mu l$. Neutrofiili- 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Populaatiofarmakokineettisissä 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 puoliintumisaajan (t_{1/2}) takia tosilitsumabin vaikutus CYP450-entsyymien 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 luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja tosilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa 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, erittykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. Tosilitsumabin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai tosilitsumabihoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että tosilitsumabihoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Käytettävissä 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, polyartriittia ja sytokiiniin vapautumisoireyhtymää 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 yliherkkyysoireyhtymät.

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 tosilitsumabivalmisteen 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 kaksoissokkoteknillä kontrolloiduissa 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. Lista 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, hypo-fibrinogenemia		
Immuunijärjestelmä				Anafylaksia (fataali) ^{1, 2, 3}
Umpieritys			Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkolesteolemia*		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, kokonaisbilirubiiniarvon 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 tosilitsumabille 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 sieninfektio) kokonaisesiintyvyys oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektoita, joista jotkut johtivat kuolemaan, olivat aktiivinen tuberkuloosi (intra- tai ekstrapulmonaarinen), invasiiviset keuhkoinfektiot, joihin kuuluvat kandidiaasi, aspergilloosi, koksidioidomykoosi ja *pneumocystis jirovecii* -infektio, keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektoita 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 tutkimuksissa 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 yliherkkyysreaktioita 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 tosilitsumabihoitoon aikana (ks. kohta 4.4).

Hematologiset muutokset

Neutrofilit

Kuusi kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa neutrofiliarvo 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 neutrofiliarvo 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 neutrofiliarvojen 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 DMARD:eja 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 lääke (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.

Thoreaktiot

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 kliinisten tosilitsumabitutkimusten turvallisuuden osalta arvioitavissa olleessa yhdistetyssä potilasjoukossa²

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot		Virtsatieinfektio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypokalemia
Psyykkiset 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 infektiota ja 18,1 %:lla vakavia infektiota ja kun taas lumehoitoa saaneista potilaista 30,5 %:lla esiintyi infektiota ja 22,9 %:lla vakavia infektiota.

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. kohta 4.2 ja 4.4).

Yleisöireista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavat potilaat

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

Polyartriittia ja yleisöireista 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: Lista yleisöireista 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		Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Ylähengitystieinfektiot	pJIA, sJIA		
	Nasofaryngiitti	pJIA, sJIA		
Hermosto				
	Päänsärky	pJIA	sJIA	
Ruoansulatuselimistö				
	Pahoinvointi		pJIA	
	Ripuli		pJIA, sJIA	
Yleisöireet ja antopaikassa todettavat haitat				
	Infuusioon liittyvät reaktiot		pJIA ¹ , sJIA ²	
Tutkimukset				

	Maksan aminotransferaasiarvojen nousu		pJIA	
	Neutrofiiliarvojen lasku	sJIA	pJIA	
	Trombosyyttiäarvojen lasku		sJIA	pJIA
	Kohonnut kolesteroli		sJIA	pJIA

¹. Polyartiittipotilailla 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 haittatapahtumat, 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 haittavaikutukset 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.

Neutrofiilit

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 trombosyyttiäarvon 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 ≥ 3 x 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.

Yleisoreista lastenreumaa sairastavat potilaat

Laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia yleisoreisessa 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.

Yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla todetut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samanlaisia kuin nivelreumapotilailla, ks. kohta 4.8. Haittavaikutusten yleisyys yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla on esitetty taulukossa 3. Verrattuna aikuisiin nivelreumapotilaisiin yleisoreista lastenreumaa sairastavilla potilailla raportoitiin yleisemmin nasofaryngiittia, neutrofiilarvojen laskua, maksan aminotransferaasiarvojen nousua ja ripulia. Kolesteroliarvojen nousua raportoitiin harvemmin yleisoreista 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 infektioiden kokonaisesiintyvyys on pysynyt 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 neutrofiilarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle. Lumelääkeryhmässä ei havaittu neutrofiilarvojen 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 trombosyyttiarvon laskua tason $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alapuolelle.

Avoimessa jatkotutkimuksessa trombosyyttiarvot laskivat tason $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ alapuolelle 3 %:lla tosilitsumabia saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskuun ei liittynyt verenvuototapahtumia.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kontrollivaiheen 12 viikon aikana tehdyssä tavanomaisessa laboratorioseurannassa maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja todettiin 5 %:lla (ALAT) ja 3 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista. Lumelääkeryhmässä maksan aminotransferaasiarvot eivät nousseet (0 %). Avoimessa jatkotutkimuksessa aminotransferaasiarvojen nousua tasolle ≥ 3 x viitevälin yläraja esiintyi 12 %:lla (ALAT) ja 4 %:lla (ASAT) tosilitsumabia saaneista potilaista.

Immunoglobuliini G

IgG-pitoisuudet laskevat hoidon aikana. Laskua viitevälin alapuolelle 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.

Potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Tosilitsumabin turvallisuutta sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon on selvitetty kliinisten tutkimustietojen retrospektiivisessä analyysissä. Kyseisissä kliinisissä tutkimuksissa 51 potilasta sai kimeeristä antigeenireseptoria ilmentävien T-solujen (CAR-T-solujen) aikaansaaman vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabiannoksia 8 mg/kg (12 mg/kg, jos potilas painoi alle 30 kg) laskimoon, minkä lisäksi joko annettiin tai ei annettu suuria kortikosteroidiannoksia. Annettujen tosilitsumabiannosten lukumäärän mediaani oli 1 annos (vaihteluväli 1–4 annosta).

Immunogeenisuus

Tosilitsumabivasta-aineita voi kehittyä tosilitsumabihoitoon aikana. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittatapahtumien välistä korrelaatiota voidaan havaita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 multipplelääkemyeloomaa 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 pediatrisilla potilailla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Tyenne on biosimilaarilääke. Yksityiskohtaiset tiedot ovat saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>

Vaikutusmekanismi

Tosilitsumabi sitoutuu spesifisesti sekä liukoosiin että kalvoon sitoutuneisiin IL-6-reseptoreihin (sIL-6 ja mL-6R). Tosilitsumabin on osoitettu estävän sIL-6R- ja mL-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 hematopoeesin 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 trombosyyttiaron 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 neutrofiiliarvojen 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 aristavaa 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-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-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 vasteen on todettu kestävän yli 3vuotta.

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-vasteiden 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)

	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 20										
24	70 % ***	52 %	56 %***	27 %	59 %** *	26 %	61 %***	24 %	50 %***	10 %
52			56 %***	25 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ - 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.

** - $p \leq 0,005$, 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 niveltuhon etenemistä.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Raportit tosilitsumabihoitoa saaneilta potilailta 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 jopa 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. Tosilitsumabihoiton 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 (IV) N = 162	TCZ + lume (SC) 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 (Boolen kriteereiden ja indeksin perusteella) analysoitiin myös ennalta määritettyinä eksploratiivisina 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)
		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		0,08***	0,26	0,42	1,14
	Eroosioindeksi	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. *** $p \leq 0,0001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,05$;

‡ p -arvo $< 0,05$ vs. lumevalmiste + MTX, mutta päätetapahtuma oli eksploraatiivinen (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 Isonsa-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 epäilty tai laboratoriotestein 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 hoitoaikkeen 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. Hoitoaikkeen 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 riskitiheyksien 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, riskitiheyssuhde 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).

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

Niistä potilaista, jotka eivät tarvitse lähtötilanteessa invasiivista hengityskonehoitoa, päivään 28 mennessä hengityskonehoitoa tarvitsevien tai kuolleiden osuus oli tosilitsumabin ja tavanomaisen

hoidon yhdistelmää saaneessa haarassa 35 % (619/1754) 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-infuusion 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 lumelääkeinfuusio joka toinen viikko. Kortikosteroidiannoksen asteittainen pienentäminen oli sallittua kuudennelta viikolta 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 %

¹p < 0,0001, tosilitsumabi vs. lumelääke

Systeemiset 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.

Terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Niiden potilaiden osuus, jotka osoittivat pienintä kliinisesti merkittävää paranemista kaikissa lapsipotilaan toimintakyvyn arviointiin perustuvissa mittareissa (yksilöllisen kokonais-HAQ-D-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 ($p < 0,0001$).

Polyartriittipotilaat

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 lumekontrolloitu 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 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 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 ACR 30 -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, $p = 0,0435$). Lääkäriin 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 lääkettä, 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 lääkityksen mukaan (ITT populaatio -tutkimuksen osa II)

Biologinen käyttö	Lume		Tosilitsumabi	
	Kyllä (N = 23)	Ei (N = 58)	Kyllä (N = 27)	Ei (N = 55)
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 lääkähoidosta.

Sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Tosilitsumabin tehoa sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon selvitettiin hematologisten syöpien hoitoon käytettyjä CAR-T-soluhoidoja (tisagenlekleuseeli ja aksikabtageneesiloleuseeli) koskevien kliinisten tutkimustietojen retrospektiivisessä analyysissä. Arvioitavissa olleet potilaat olivat saaneet vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen sytokiinien vapautumisoireyhtymän hoitoon tosilitsumabia annoksina 8 mg/kg (12 mg/kg, jos potilaan paino oli < 30 kg), jonka lisäksi annettiin tai ei annettu suuria kortikosteroidiannoksia. Vain ensimmäinen sytokiinien vapautumisoireyhtymäepisodi otettiin mukaan analyysiin. Tisagenlekleuseelikohortin tehoa koskevassa potilasjoukossa oli 28 miestä ja 23 naista (yhteensä 51 potilasta), joiden iän mediaani oli 17 vuotta (vaihteluväli 3–68 vuotta). Ajan mediaani sytokiinien vapautumisoireyhtymän ilmenemisestä ensimmäiseen tosilitsumabiannokseen oli 3 vuorokautta (vaihteluväli 0–18 vuorokautta). Sytokiinien vapautumisoireyhtymän häviämiseksi määriteltiin, ettei potilaalla ollut kuumetta eikä hän käyttänyt vasopressoreita vähintään 24 tuntiin. Potilaan katsottiin saaneen vasteen, jos sytokiinien vapautumisoireyhtymä hävisi 14 vuorokauden

kuluessa ensimmäisestä tosilitsumabiannoksesta, jos tarvittiin enintään kaksi tosilitsumabiannosta eikä hoitoon käytetty muita lääkkeitä kuin tosilitsumabia ja kortikosteroideja. Kolmekymmentähdeksän potilasta (76,5 %; 95 %:n luottamusväli: 62,5–87,2 %) sai vasteen. 15 potilaan (vaihteluväli: 9–75 vuotta) riippumattomassa kohortissa potilailla oli aksikabtageenisiloleuseelista aiheutunut sytokiinien vapautumisoireyhtymä, ja 53 % sai vasteen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tosilitsumabin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa kimeeristä antigeenireseptoria (CAR) ilmentävien T-solujen aikaansaamassa sytokiinien vapautumisoireyhtymässä.

COVID-19

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tosilitsumabin käytöstä COVID-19-taudin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 epälinearisesta puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla. C_{\max} -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC:n 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 annosvasteikäyrä 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:aa (ks. kohta 4.2).

COVID-19-potilaat

Tosilitsumabin farmakokinetiikkaa selvitettiin WA42380-tutkimuksessa (COVACTA) ja CA42481-tutkimuksessa (MARIPOSA) tekemällä populaatiofarmakokineettisen 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 8 mg/kg tosilitsumabia annettiin kahtena annoksena 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-infuusion 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.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla populaatiofarmakokineettisissä 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 farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksista tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Aikuisten nivelreuma- ja COVID-19-potilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet tosilitsumabin farmakokinetiikkaan.

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

Yleisireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisireista 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. Yleisireista 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 alle 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.

Yleisireista 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 yleisireista lastenreumaa sairastavilla potilailla on jopa 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg ≥ 30 kg painaville ja 12 mg/kg < 30 kg painaville).

Polyartriittipotilaat

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin polyartriittipotilailla 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. Polyartriittipotilaille 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 alle 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	183 \pm 42,3	168 \pm 24,8
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	6,55 \pm 7,93	1,47 \pm 2,44

C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	42,2 \pm 13,4	31,6 \pm 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 \geq 30 kg) yhteydessä viikkoon 16 mennessä.

Tosilitsumabin puoliintumisaika polyartriittipotilailla on jopa 16 vuorokautta molemmissa painoryhmissä (8 mg/kg \geq 30 kg painaville ja 10 mg/kg < 30 kg painaville) (vakaa tila antovälin aikana).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin tosilitsumabihoiton 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, immuniteetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
L-histidiini
L-maitohappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
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

Injektio pulloa voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa enintään 4 viikon ajan. Injektio pullo on suojattava valolta ja hävitettävä, jos sitä ei käytetä 4 viikon kuluessa.

Valmis liuos

Valmiin infuusioliuoksen käytönaikaiseksi fysikaalis-kemialliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia korkeintaan 30 °C:ssa kun se on sekoitettu 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttiseen (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuokseen.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen, valmiste tulisi käyttää välittömästi valmistuksen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennus ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä injektio pullo(t) jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätä.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Tyenne on pakattu injektio pulloon (kirkas tyy pin I lasi, bromobutylikumitulppa). Sisältää 4 ml, 10 ml tai 20 ml konsentraattia.

Pakkaus koot: 1 injektio pullo ja monipakkaus 4 (4 x 1) injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja 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 ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua Tyennen käyttökuntoon saattamista varten.

Aikuiset nivelreuma- ja COVID-19-potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 pediatrialle potilaille

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (< 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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.

Tyenne on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

▼ 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

Tyenne 162 mg, injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa liuosta.

Tosilitsumabi on rekombinantti, humanisoitu monoklonaalinen immunoglobuliinin G1 (IgG1) vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu liukoosiin ja solukalvoon sitoutuneisiin interleukiini 6 (IL-6) -reseptoreihin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyenne 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 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekroositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

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

Tosilitsumabin on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Tyenne on tarkoitettu 1-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta. Tyenneä voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Tyenne 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. Tyenne voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos hoitoa MTX:lla ei voi jatkaa.

Tyenne on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkekuoto annetaan kertakäyttöisellä esitäytetyllä ruiskulla, jossa on turvamekanismi neulanpiston estämiseksi. Hoidon saa aloittaa nivelreuman, aktiivisen yleisoireisen lastenreuman, lasten aktiivisen polyartriitin ja/tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri. Ensimmäinen pistos annetaan pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja voi pistää Tyenne-pistoksen itse vain silloin, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi, potilas tai potilaan vanhempi/hooltaja käy seurannassa tarvittavin väliajoin ja potilaalle on opastettu oikea pistostekniikka.

Jos potilas siirtyy ihon alle (s.c.) annettavaan tosilitsumabihoitoon laskimoon (i.v.) annettavasta tosilitsumabihoidosta, ensimmäinen annos ihon alle on annettava pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisen seuraavan laskimoon annettavan annoksen antoajankohtana.

Kaikille Tyenne-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Varmista potilaan tai vanhemman/hooltajan soveltuvuus ihon alle annettavana hoitona toteutettavaan kotihoitoon. Potilasta tai vanhempaa/hooltajaa tulee ohjeistaa kertomaan terveydenhuollon ammattilaiselle ennen seuraavan annoksen antamista, jos potilaalle ilmaantuu allergisen reaktion oireita. Potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu vakavien allergisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4.4).

Annostus

Nivelreuma

Suosittelut annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa.

Potilaan hoidon vaihtamisesta Tyennen laskimoon annettavasta lääkekuodosta Tyennen vakioannoksena ihon alle annettavaan lääkekuotoon on vähän tietoa. Antoväliä kerran viikossa pitää noudattaa.

Laskimoon annettavasta lääkekuodosta ihon alle annettavan lääkekuodon käyttöön siirtyvien potilaiden ensimmäinen annos ihon alle on annettava hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisesti seuraavana antoajankohtana.

Jättisoluarteriitti

Suosittelut annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä asteittain vähennettävän glukokortikoidihoidon kanssa. Tyennea voidaan käyttää yksinään glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen. Tyenne-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jättisoluarteriitti on luonteeltaan krooninen sairaus. Hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään pitää perustua sairauden aktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan valintaan.

Nivelreuma ja jättisoluarteriitti

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

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettavaa DMARD-annosta (nivelreuma) tai immuunivastetta muuttavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä Tyenne-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT- (aspartaattiaminotransferaasi) arvot ovat normalisoituneet. Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Keskeytä Tyenne-hoito 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 (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4), lopeta Tyenne-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito.

- Matala absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)

Aiemmin Tyennella 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 Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina kliinisen tilan mukaan.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ³ /μl)	Toimenpide
50–100	Keskeytä Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavilla injektioilla kliinisen tilan mukaan.
< 50	Lopeta Tyenne-hoito.

Nivelreuma ja jätisoluarteriitti Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa viikoittaisen ihon alle annettavan Tyenne-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä. Jos potilas unohtaa kerran kahdessa viikossa annettavan Tyenne-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos heti ja seuraava annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

Erityisryhmät

Läkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Tosilitsumabin ihon alle annettavan lääke muodon turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa, jotka ovat iältään vastasyntyneistä alle 1 vuoden ikäisiin, ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annosmuutosten pitää perustua vain potilaan painossa ajan mittaan tapahtuvaan pysyvään muutokseen. Tosilitsumabia voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Yli 1-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg. Lapsipotilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa Tyenne-hoitoa.

Lasten polyartriittia sairastavat potilaat

Yli 2-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Annosmuutokset laboratoriotulosten poikkeavuuksien vuoksi (yleisoireinen lastenreuma ja lasten polyartriitti)

Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet.
> 3 x viitevälin yläraja – 5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä Tyenne-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1– 3 x viitevälin yläraja.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai 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 Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai 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 Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen
< 50	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Tosilitsumabin antotiheyden harventamista poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla.

Tosilitsumabin ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lapsille, jotka sairastavat jotakin muuta sairautta kuin yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia, ei ole tutkittu.

Laskimoon annettavasta lääkemuodosta saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista voidaan havaita 12 viikon kuluessa tosilitsumabihoidon aloittamisesta. Jos tämän ajanjakson kuluessa ei havaita tilan paranemista, hoidon jatkamista pitää harkita tarkoin uudelleen.

Annoksen unohtaminen

Jos yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan ihon alle viikoittain annettava Tyenne-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle kerran kahdessa viikossa annettavan Tyenne-pistoksen eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana.

Jos lasten aktiivista polyartriittia sairastavan potilaan ihon alle annettava Tyenne-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilaan on otettava unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja ottaa seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle annettavan Tyenne-injektion ja aikataulun mukaisesta antoajankohdasta on kulunut yli 7 vuorokautta tai jos potilas on epävarma siitä, milloin Tyenne-pistos pitää ottaa, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkiklinikuntaan.

Antotapa

Tyenne on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Kun potilaalle on annettu riittävä opastus pistostekniikasta, potilas voi pistää Tyennen itse, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi. Esitäytetyn ruiskun koko sisältö (0,9 ml) pitää antaa injektiona ihon alle. Suositeltuja injektiokohtia (vatsa, reisi ja olkavarsi) pitää vaihdella eikä injektiota saa koskaan pistää luomiin, arpiin eikä ihoalueelle, jolla on aristausta, mustelmia, punoitusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

Esitetyttä ruiskua ei saa ravistaa.

Tarkemmat ohjeet Tyennän esitetytyn ruiskun käyttöön on esitetty pakkausselosteessa. Ks. ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkekuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkekuoto ei ole tarkoitettu alle 10 kg painaville yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsille.

Jäljitettävyys

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

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektioita on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä mukaan lukien tosilitsumabia (ks. kohta 4.8). 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). Valmisteen käyttöä harkitessaan lääkärin on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin esiintynyt uusiutuvia tai kroonisia infektioita tai jos hänellä on infektioalttiutta lisäävä perussairaus (esim. divertikuliitti, diabetes ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Käytettäessä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten tosilitsumabia, 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 tulisi huomioida tosilitsumabin vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita (jotka voivat olla yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavia pikkulapsia, jotka eivät välttämättä osaa kertoa oireistaan) ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiioon viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

Tuberkuloosi

Kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen tosilitsumabihoidon aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin tosilitsumabihoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteestä määritettävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita sekä lasten aktiivista yleisoireista lastenreumaa tai lasten aktiivista polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tosilitsumabihoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infektioon 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 klinisiin tutkimuksiin ei ole hyväksytty hepatiittiposiitivisia potilaita.

Divertikuliitin komplikaatiot

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkeliin perforaatioita tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabia tulisi 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, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu tosilitsumabin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisemman tosilitsumabihoiton yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa, tosilitsumabin anto on heti keskeytettävä, asianmukainen hoito on aloitettava ja tosilitsumabihoito on 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 tosilitsumabihoiton 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 tosilitsumabihoiton yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun tosilitsumabihoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa 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 potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat > 5 x viitevälin yläraja.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden 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 lopettamista, ks. kohta 4.2. Jos ASAT- tai ALAT-arvojen nousu on > 3 – 5 x viitevälin yläraja, Tynne-hoito on keskeytettävä.

Hematologiset poikkeamat

Neutrofiili- ja trombosyytti-arvon 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-estäjällä.

Aiemmin tosilitsumabilla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos ANC (absoluuttinen neutrofiilien määrä) on $< 2 \times 10^9/l$. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabihoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyytti-arvo on alentunut (trombosyytti-arvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). Hoidon jatkamista ei suositella, jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9/l$ tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^3/\mu l$.

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

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava 4–8 viikon ajan hoidon alkamisesta ja myöhemmin normaalin kliinisen käytännön mukaan. Suositukset annoksen muuttamisesta ANC- ja trombosyytti-arvojen mukaan, ks. kohta 4.2.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla neutrofiili- ja trombosyytti-arvoja on seurattava toisen antokerran 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.

Rasva-arvot on määritettävä kaikilla potilailla 4–8 viikon kuluttua tosilitsumabihoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Neurologiset häiriöt

Lääkäreiden tulisi 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 tulisi antaa tosilitsumabihoidon 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, etenkin lapsille tai iäkkäille, suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tosilitsumabihoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja tosilitsumabihoidon 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 tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

Tosilitsumabin käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa sairastavilla potilailla. Tosilitsumabin käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Jättisoluarteriitti

Tosilitsumabimonoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon, koska sen tehoa niiden hoitoon ei ole varmistettu. Potilaalle pitää antaa glukokortikoideja lääkärin harkinnan ja hoitokäytännön mukaan.

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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,9 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet nivelreumapotilailla tosilitsumabin puhdistumaan. Jättisoluarteriittipotilailla kumulatiivisten kortikosteroidiannosten ei havaittu vaikuttaneen tosilitsumabialtistukseen.

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 bentsodiatsepiini). Näiden lääkkeiden annokset määritellään yksilöllisesti ja annosten

suurentaminen saattaa olla tarpeen hoitotehon säilyttämiseksi. Eliminaation pitkän puoliintumisajan (t_{1/2}) takia tosilitsumabin vaikutus CYP450-entsyymien 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 luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja tosilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa 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, erittykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. Tosilitsumabin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai tosilitsumabihoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että tosilitsumabihoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Käytettävissä 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

Turvallisuusprofiili perustuu 4 510 potilaan altistumiseen tosilitsumabivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa. Valtaosa näistä potilaista osallistui aikuisten nivelreumaa (n = 4 009) koskeneisiin tutkimuksiin, ja muu kokemus on saatu jättisoluarteriittia (n = 149), polyartriittia (n = 240) ja yleisoireista lastenreumaa (n = 112) koskeneista tutkimuksista. Tosilitsumabin turvallisuusprofiili on näissä käyttöaiheissa samankaltainen eikä siinä ole havaittavissa eroja.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai tosilitsumabin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapausselostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapauksien ja ei-interventiotutkimusohjelmissa todettujen tapauksien perusteella. 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen

(< 1/10 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Lista Tyenne-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokat suositelluin termein			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot	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		Vatsakipu, 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	Injektiokohdan reaktiot	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 tosilitsumabille altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

Ihonalainen annostelu

Nivelreuma

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta nivelreumapotilaille on tutkittu kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, SC-I:ssä. Tutkimus tehtiin vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittamiseksi, ja siinä verrattiin ihon alle annosteltavan (162 mg kerran viikossa) ja laskimoon annosteltavan (8 mg/kg) tosilitsumabin tehoa ja turvallisuutta. Tutkimukseen osallistui 1 262 potilasta. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä ei-biologisia tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD). Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuus ja immunogeenisuus oli yhtenevä laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1). Pistoskohdan reaktioita havaittiin yleisemmin ihon alle annosteltua tosilitsumabia saaneilla potilailla verrattuna kontrolliryhmään (laskimoon tosilitsumabia saaneiden ryhmä), jossa lumelääkettä annosteltiin ihon alle.

Pistoskohdan reaktiot

Tutkimuksessa SC I kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun jakson aikana pistoskohdan reaktioita ilmaantui 10,1 %:lle (64/631) ihon alle annosteltua tosilitsumabia saaneista potilaista ja vastaavasti 2,4 %:lle (15/631) ihon alle kerran viikossa annosteltua lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktiot (ihon punoitus, kutina, kipu ja hematooma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa reaktioista hävisi ilman hoitoa eikä läikehoitoa jouduttu keskeyttämään pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

Hematologiset poikkeavuudet

Neutrofiilit

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 2,9 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle.

Neutrofiiliarvojen laskun tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ja vakavien infektioiden ilmaantumisen välillä ei ollut selkeää yhteyttä.

Trombosyytit

Kuusi kuukautta kestäneen kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa yhdelläkään ihon alle annoksen viikoittain saaneista potilaista ei esiintynyt trombosyyttiä laskua tasoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times$ viitevälin ylärajaa 6,5 %:lla (ALAT) ja 1,4 %:lla (ASAT) annoksen ihon alle viikoittain saaneista potilaista.

Veren rasva-arvot

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneista potilaista 19 %:lla veren kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9 %:lla potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Yleisoireinen lastenreuma (sJIA) (ihonalainen annostelu)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia arvioitiin 51 yleisoireista lastenreumaa sairastavalla (1–17-vuotiaalla) lapsipotilaalla. Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumapotilailla on todettu (ks. edellä kohdassa Haittavaikutukset).

Infektiot

Infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla.

Injektiokohdan reaktiot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) yhteensä 41,2 %:lla (21/51) yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista oli injektiokohdan reaktioita, kun tosilitsumabi annettiin ihon alle. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat punoitus, kutina, kipu ja injektiokohdan turvotus. Valtaosa raportoiduista injektiokohdan reaktioista oli graduksen 1 tapahtumia, yksikään raportoiduista injektiokohdan reaktioista ei ollut vakava eivätkä ne vaatineet yhdenkään potilaan hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) neutrofiiliarvojen laskua arvon $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 23,5 %:lle ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskua arvon $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle ilmaantui 2 %:lle ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneista potilaista. Ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 9,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 4,0 %:lla potilaista.

Veren rasva-arvot

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana arvoon ≥ 130 mg/dl 23,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni arvoon ≥ 200 mg/dl 35,4 %:lla potilaista.

Polyartriitti (pJIA) (ihonalainen annostelu)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia arvioitiin myös 52 polyartriittia sairastavalla lapsipotilaalla. Polyartriittia sairastavassa potilasjoukossa kokonaisaltistus tosilitsumabille jakautui seuraavasti: 184,4 potilasvuotta laskimoon annetulle tosilitsumabille ja 50,4 potilasvuotta ihon alle annetulle tosilitsumabille. Polyartriittia sairastavilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa injektiokohdan reaktioita lukuun ottamatta (ks. taulukko 1). Injektiokohdan reaktioita esiintyi ihon alle annettuja tosilitsumabi-injektioita saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla yleisemmin kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

Infektiot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tosilitsumabitutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla.

Injektiokohdan reaktiot

Polyartriittia sairastavista lapsipotilaista yhteensä 28,8 %:lla (15/52) oli injektiokohdan reaktioita, kun tosilitsumabi annettiin ihon alle. Injektiokohdan reaktioita esiintyi 44 %:lla ≥ 30 kg:n painoisista potilaista verrattuna 14,8 %:iin alle 30 kg:n painoisista potilaista. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, turvotus, hematooma, kipu ja kutina. Raportoidut injektiokohdan reaktiot eivät olleet vakavia (gradus 1) eikä yhdenkään potilaan injektiokohdan reaktio vaatinut hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Koko tosilitsumabilille altistuneen potilasjoukon tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiilien määrä väheni 15,4 %:lla tosilitsumabia ihon alle saaneista potilaista alle arvon $1 \times 10^9/l$. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni $\geq 3x$ viitearvojen ylärajan 9,6 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni $\geq 3x$ viitearvojen ylärajan 3,8 %:lla potilaista. Yhdenkään tosilitsumabia ihon alle saaneen potilaan trombosyyttimäärä ei laskenut arvoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Veren rasva-arvot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana 14,3 %:lla potilaista arvoon ≥ 130 mg/dl ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni 12,8 %:lla potilaista arvoon ≥ 200 mg/dl.

Jättisoluarteriitti (ihonalainen annostelu)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Altistuksen kesto (potilasvuosina) tutkimuksen 12 kuukauden kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun vaiheen aikana tosilitsumabilille altistuneissa kaikissa potilasryhmissä oli yhteensä 138,5 potilasvuotta. Tosilitsumabihoitoryhmissä havaittu kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. taulukko 1).

Infektiot

Infektioiden tai vakavien infektiotapahtumien esiintyvyys oli tasapainossa tosilitsumabia viikoittain saaneen ryhmän (200,2/9,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) sekä lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetetun prednisonihoidon yhdistelmää (156,0/4,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetetun hoidon yhdistelmää (210,2/12,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) saaneen ryhmän välillä.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annosteltua tosilitsumabia viikoittain saaneessa ryhmässä yhteensä 6 % (6/100) potilaista raportoi ihon alle annetun pistoksen antokohdassa jonkin haittavaikutuksen. Yhtään injektiokohdan reaktiota ei raportoitu vakavana haittatapahtumana eivätkä ne vaatineet hoidon lopettamista.

Hematologiset poikkeavuudet:

Neutrofiilit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 4 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle. Tällaista ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Trombosyytit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneen ryhmän yhden potilaan (1 %, 1/100) trombosyyttiarvo laski kerran tilapäisesti tason $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle eikä siihen liittynyt verenvuototapahtumia. Trombosyyttimäärän laskua alle tason $100 \times 10^3/\mu l$ ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa ALAT-arvon kohoamista $\geq 3x$ viitevälin yläraja esiintyi 3 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista verrattuna 2 %:iin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista. ASAT-arvon kohoamista $> 3x$ viitevälin yläraja esiintyi 1 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista, mutta ei yhdelläkään kummanakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista.

Veren rasva-arvot

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 34 %:lla potilaista kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon > 6,2 mmol/l (240 mg/dl), ja 15 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon \geq 4,1 mmol/l (160 mg/dl).

Laskimonsisäinen annostelu

Nivelreuma

Tosilitsumabin turvallisuutta on tutkittu viidessä vaiheen III kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa ja niiden jatkotutkimuksissa.

Koko vertailtu potilasjoukko käsittää kaikki kaksoissokkoutetun vaiheen potilaat kustakin ydintutkimuksesta satunnaistamisesta joko ensimmäiseen hoito-ohjelmaan tehtyyn muutokseen saakka tai kunnes hoito-ohjelmaa oli jatkettu kaksi vuotta. Vertailujakso oli neljässä tutkimuksessa 6 kuukautta ja yhdessä tutkimuksessa enintään 2 vuotta. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa 774 potilasta sai 4 mg/kg tosilitsumabia yhdistelmänä MTX:n kanssa, 1 870 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia yhdistelmänä MTX:n tai muun DMARDin kanssa ja 288 potilasta sai 8 mg/kg tosilitsumabia monoterapiana.

Koko altistunut potilasjoukko käsittää kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden tosilitsumabiannoksen tutkimusten joko kaksoissokkoutetun vertailujakson tai avoimen jatkovaiheen aikana. Tämän potilasjoukon 4 009 potilaasta 3 577 potilasta sai hoitoa vähintään 6 kuukauden ajan, 3 296 potilasta sai hoitoa vähintään yhden vuoden ajan, 2 806 potilasta sai hoitoa vähintään kahden vuoden ajan ja 1 222 potilasta vähintään kolmen vuoden ajan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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.

Vakavien infektioiden kokonaisesiintyvyys koko altistuneessa potilasjoukossa oli 4,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Raportoituja vakavia infektiota, joista osa johti potilaan kuolemaan, olivat keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektiota on myös 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 tutkimuksissa 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 6 tapausta / 3 778 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 13:lla (0,3 %) niistä 3 778 potilaasta, jotka saivat tosilitsumabivalmistetta 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 lääke (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.

Immunogeenisuus

Tosilitsumabivasta-aineita voi kehittyä tosilitsumabihoidon aikana. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai hättätapahtumien välistä korrelaatiota voidaan havaita.

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Tyenne on biosimilaarilääke. Yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu>

Vaikutusmekanismi

Tosilitsumabi sitoutuu spesifisesti sekä liukoosiin 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 hematopoieesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeneesiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tosilitsumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 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 trombosyyttiaron lasku normaalialueen sisällä. Hemoglobiiniarvon nousua havaittiin, sillä tosilitsumabi heikentää IL-6:n vaikutuksia hepsidiinin tuotantoon, mikä lisää raudan saatavuutta. Tosilitsumabi -hoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

Tosilitsumabilla tehdyssä kliinisessä jättisoluarteriittitutkimuksessa (WA28119) havaittiin samankaltainen CRP:n ja laskon nopea lasku sekä keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden lievää suurenemista. Kun tosilitsumabia annettiin annoksilla 2–28 mg/kg laskimoon tai 81–162 mg ihon alle terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 2–5 päivän kuluttua annostelusta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti.

Potilailla havaittiin neutrofiiliarvojen laskevan vastaavalla tavalla kuin terveillä vapaaehtoisilla tosilitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Nivelreuma (ihonalainen annostelu)

Kliininen teho

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin tehoa nivelreuman oireiden lieventämisessä ja radiologisen vasteen saamisessa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa I (SC-I) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 4 arkaa ja 4 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä yhtä tai useampaa tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD). Tutkimuksessa II (SC-II) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä.

Potilaan altistuminen lääkkeelle muuttuu vaihdettaessa laskimonsisäisestä annostelusta (8 mg/kg joka neljäs viikko) ihonalaiseen annosteluun (162 mg ihon alle kerran viikossa). Altistumisen suuruus vaihtelee potilaan painon mukaan (lisääntyy keveämmillä potilailla ja vähenee painavammilla potilailla), mutta kliininen vaste on yhdenmukainen laskimonsisäistä hoitoa saaneiden potilaiden kanssa.

Kliininen vaste

Tutkimuksessa SC-I oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen hoitovaste senhetkiseen hoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut aiemmin saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF:n

estäjällä. Tutkimuksessa SC-I satunnaistettiin 1 262 potilasta suhteessa 1:1 saamaan tosilitsumabia ihon alle annoksena 162 mg viikoittain tai tosilitsumabia laskimoon annoksena 8 mg/kg neljän viikon välein yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ero niiden potilaiden osuudessa, jotka saivat ACR20-vasteen viikolla 24. Tutkimuksen SC-I tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. ACR-vasteosuudet tutkimuksessa SC-I (% potilaista) viikolla 24

	SC-I ^a	
	TCZ ihon alle viikoittain annoksena 162 mg + DMARD N = 558	TCZ laskimoon annoksena 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 viikolla 24	69,4 %	73,4 %
Painotettu ero (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 viikolla 24	47,0 %	48,6 %
Painotettu ero (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 viikolla 24	24,0 %	27,9 %
Painotettu ero (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tosilitsumabi

a = Per Protocol -potilasjoukko

Tutkimuksessa SC-I mukana olleiden potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,6 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,7 tosilitsumabia laskimoon saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin kummassakin hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,5 yksikön lasku lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen), ja yhtäläinen osuus potilaista tosilitsumabia ihon alle (38,4 %) ja laskimoon (36,9 %) saaneiden ryhmässä oli saavuttanut DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28 < 2,6).

Radiologinen hoitovaste

Radiologista hoitovastetta ihon alle annettuun tosilitsumabin arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla (SC-II). Tutkimuksessa SC-II arvioitiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen vaste senhetkiseen reumahoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä. Potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa ACR-kriteerien mukaan diagnosoitua aktiivista nivelreumaa. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa SC-II satunnaistettiin 656 potilasta suhteessa 2:1 saamaan joko tosilitsumabia ihon alle annoksella 162 mg kerran kahdessa viikossa tai lumevalmistetta yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa.

Tutkimuksessa SC-II niveltuhon estymistä arvioitiin radiologisesti ja se ilmaistiin mTSS-pisteiden (van der Heijde modified mean total Sharp score) muutoksena lähtötilanteesta. Viikolla 24 tosilitsumabia ihon alle saaneilla potilailla osoitettiin merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (keskimääräiset mTSS-pisteet 0,62 vs. 1,23, p = 0,0149 (van Elteren). Nämä tulokset ovat yhdenmukaiset tosilitsumabia laskimoon saaneilla potilailla todettujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa SC-II tosilitsumabia ihon alle kerran kahdessa viikossa saaneiden potilaiden ACR-vasteet viikolla 24 olivat ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % ja ACR70 19,7 %. Lumevalmistetta saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % ja ACR70 5,0 %. Potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,7 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,6 lumevalmistetta saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin tosilitsumabia ihon alle saaneiden hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,1 yksikön lasku lähtötilanteesta kun

lumevalmistetta saaneiden haarassa lasku oli 1,7 yksikköä. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden haarassa 32,0 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 ja lumevalmistetta saaneiden haarassa osuus oli 4,0 %.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-I keskimäärin 0,6 yksikköä lähtötilanteesta tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneiden ryhmissä. Myös niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta $\geq 0,3$ yksikköä) oli yhtäläinen valmistetta ihon alle (65,2 %) ja laskimoon (67,4 %) saaneiden ryhmissä. Osuuksien painotettu ero oli -2,3 % (95 %:n CI -8,1, 3,4). SF-36-kyselyssä keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 psyykkisen osion pisteissä oli 6,22 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,54 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä. Myös fyysisen osion pisteet olivat samankaltaiset, 9,49 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 9,65 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä.

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-II huomattavasti enemmän potilailla, joita hoidettiin ihonalaisella tosilitsumabilla kerran kahdessa viikossa (0,4) verrattuna lumevalmisteteella hoidettuihin potilaisiin (0,3). Niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta $\geq 0,3$ yksikköä) oli suurempi ryhmässä, joka sai ihonalaista tosilitsumabia kerran kahdessa viikossa (58 %) verrattuna lumevalmistetta saaneiden ryhmään (46,8 %). SF-36 elämänlaatumittarilla (keskimääräinen muutos psyykkisissä ja fyysisissä elämänlaadun osa-alueissa) saatu tulos oli huomattavasti parempi ryhmässä, joka sai ihonalaista tosilitsumabia (6,5 ja 5,3) kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (3,8 ja 2,9).

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat (ihonalainen annostelu)

Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa (WA28118) oli mukana iältään 1–17-vuotiaita yleisoireista lastenreumaa sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava tosilitsumabiannos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia: ≥ 30 kg:n painoiset potilaat (n = 26) saivat 162 mg tosilitsumabia joka viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg tosilitsumabia 10 päivän välein (n = 8) tai joka toinen viikko (n = 17) 52 viikon ajan. Näistä 51 potilaasta 26 (51 %) potilasta ei ollut saanut tosilitsumabia aiemmin ja 25 (49 %) potilasta oli saanut tosilitsumabia laskimoon ja siirtynyt lähtötilanteesta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Eksploraatiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu tosilitsumabi paransi kaikkia eksploraatiivisia tehoa koskevia parametreja, mukaan lukien lastenreuman aktiivisuutta osoittavia pisteitä (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti kaikki eksploraatiiviset tehoa koskevat parametrit ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja ≥ 30 kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta tosilitsumabi -hoidosta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat (ihonalainen annostelu)

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa oli mukana iältään 1–17-vuotiaita aktiivista polyartriittia sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava tosilitsumabiannos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia: ≥ 30 kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg tosilitsumabia joka toinen viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 27) saivat 162 mg tosilitsumabia joka kolmas viikko 52 viikon ajan. Näistä 52 potilaasta

37 (71 %) potilasta ei ollut saanut tosilitsumabia aiemmin ja 15 (29 %) potilasta oli saanut tosilitsumabia laskimoon ja siirtyi lähtötilanteessa ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Kun ihon alle annettavaa tosilitsumabia annetaan alle 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka kolmas viikko ja ≥ 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka toinen viikko, tehoa ja turvallisuutta koskevat hoitotulokset ovat farmakokineettisen altistuksen ja farmakodynaamisten vasteiden perusteella samankaltaiset kuin lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon hyväksytyllä laskimoon annettavalla tosilitsumabilla.

Eksploraatiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu tosilitsumabi paransi lastenreuman aktiivisuutta osoittavien pisteiden (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) mediaania potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti JADAS-71-pisteiden mediaanin ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja ≥ 30 kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta tosilitsumabihoidosta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Jättisoluarteriitti (ihonalainen annostelu)

Kliininen teho

Tosilitsumabin tehon ja turvallisuuden paremmuutta (superiority) jättisoluarteriitin hoidossa on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (WA28119).

Tutkimukseen osallistui yhteensä 251 vastadiagnosoitua tai relapsoitunutta potilasta. Potilaat satunnaistettiin neljään tutkimushaaraan. Tutkimus käsitti 52 viikon pituisen sokkoutetun jakson (osa 1), jota seurasi 104 viikon pituinen avoin jatkotutkimus (osa 2). Osassa 2 määritettiin tosilitsumabihoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja tehon säilymistä 52 viikon tosilitsumabihoidon jälkeen sekä relapsien osuutta, mahdollista pidemmän tosilitsumabihoidon tarvetta ja tosilitsumabihoidon mahdollisia vaikutuksia steroidien pitkäaikaisen käytön vähentämiseen.

Tosilitsumabin kahta ihon alle annettavaa annostusta (162 mg joka viikko ja 162 mg joka toinen viikko) verrattiin kahteen erilliseen lumekontrolloituun ryhmään. Potilaat oli satunnaistettu eri ryhmiin suhteessa 2:1:1:1.

Kaikki potilaat saivat perushoitona glukokortikoideja (prednisonia). Kummassakin tosilitsumabiryhmässä ja toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 26 viikon aikana. Toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 52 viikon aikana.

Glukokortikoidihoiton kesto oli seulontavaiheessa ja ennen tosilitsumabihoiton (tai lumehoidon) aloittamista samankaltainen kaikissa neljässä hoitoryhmässä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Kortikosteroidihoidon kesto tutkimuksen WA28119 seulonnan aikana

	Lume + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lume + 52 viikon aikana asteittain lopettava prednisonihoito N = 51	Tosilitsumabi 162 mg s.c. kerran viikossa + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	Tosilitsumabi 162 mg s.c. joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
Kesto (vrk)				
keskiarvo (keskihajonta)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaani	42,0	41,0	41,0	42,0
Min-Max	6–63	12–82	1–87	9–87

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun tosilitsumabihoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Tehon toissijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission viikolla 52, kun tosilitsumabihoidon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Myös tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Hoidon tehoa tarkasteltaessa havaittiin, että tosilitsumabi oli tilastollisesti merkitsevästi lumevalmistetta parempi remission saavuttamisessa ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun tosilitsumabin ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumelääkkeen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään.

Pitkäkestoisen remission viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuudet esitetään taulukossa 4.

Toissijaiset päätetapahtumat

Arvioitaessa aikaa jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen havaittiin, että pahenemisvaiheen riski oli merkittävästi pienempi tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Riski oli samoin pienempi tosilitsumabia ihon alle joka toinen viikko saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneeseen ryhmään (merkitsevyytasolla 0,01 verrattuna). Tosilitsumabiannos ihon alle viikoittain pienensi pahenemisvaiheen riskiä kliinisesti merkittävästi verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään myös potilailla, joilla oli tutkimukseen tullessaan relapsoitunut jättisoluarteriitti, samoin kuin potilailla, joilla sairaus oli äskettäin diagnosoitu (taulukko 4).

Kumulatiivinen glukokortikoidiannos

Kumulatiivinen prednisoniannos oli viikolla 52 huomattavasti pienempi kahdessa tosilitsumabia saaneessa ryhmässä verrattuna kahteen lumeryhmään (taulukko 4). Erillisessä analyysissä potilaista, jotka saivat jättisoluarteriitin äkillisen pahenemisvaiheen hoitoon prednisonia ensimmäisten 52 viikon

aikana, kumulatiivinen prednisoniannos vaihteli huomattavasti. Pahanemisvaiheeseen hoitoa saaneiden potilaiden annosten mediaani oli tosilitsumabia viikoittain saaneilla potilailla 3129,75 mg ja tosilitsumabia joka toinen viikko saaneilla potilailla 3847 mg. Kumpikin on huomattavasti pienempi kuin lumevalmistetta ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (4023,5 mg) tai lumevalmistetta ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (5389,5 mg).

Taulukko 4. Tutkimuksen WA28119 tehoa koskevat tulokset

	Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	Tosilitsumabi 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	Tosilitsumabi 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
Ensisijainen päätetapahtuma				
****Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	38,35 %* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41, 60,41)
Muut toissijaiset päätetapahtumat				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahanemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26) Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahanemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste +52) Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahanemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs	N/A	N/A	0,23*** (0,09,0,61)	0,42 (0,14, 1,28)

lumevalmiste +26) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (mg)				
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 6 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste +52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploratiiviset päätetapahtumat				
Vuotuistettu relapsoitumisluku, viikko 52 [§] Keskiarvo (keskihajonta)	1,74 (2,18)	1,30 (1,84)	0,41 (0,78)	0,67 (1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (paremmuuden osoittavien ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten testien merkitsevyyden raja-arvo)

*** deskriptiivinen p-arvo ≤ 0,005

******Sairauden pahenemisvaihe: jättisoluarteriitin toistuvia oireita ja löydöksiä ja/tai lasko ≥ 30 mm/h, prednisoniannosta tarpeen suurentaa**

Remissio: ei sairauden pahenemisvaihetta ja CRP normalisoitunut

Pitkäkestoinen remissio: remissio viikosta 12 viikkoon 52, potilaiden on noudatettava tutkimussuunnitelmassa määriteltyä prednisonihoidon asteittaista lopettamista

¹ analyysi kliinisen remission ja sairauden ensimmäisen pahenemisvaiheen välisestä ajasta (päivää)

² parametrittömien tietojen p-arvot määriteltiin Van Elterenin analyysillä

§ tilastollisia analyysejä ei ole tehty

N/A= ei oleellinen (Not applicable)

Elämänlaatua koskevat päätetapahtumat

Tutkimuksen (WA28119) SF-36-tuloksissa eriteltiin fyysisen (PCS) ja mentaalisen (MCS) osa-alueen yhdistelmäpisteet. Fyysisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli suurempi (osoittaa suurempaa paranemista) Tosilitsumabia viikoittain ja joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 4,10; joka toinen viikko: 2,76) kuin kahdessa lumeryhmässä (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettu hoito: -0,28; lumevalmiste ja 52 viikon aikana

asteittain lopetettu hoito: -1,49), mutta vain vertailussa tosilitsumabin viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneiden ryhmän (5,59, 99 %:n luottamusväli: 8,6, 10,32) välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ($p = 0,0024$). Mentaalisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 sekä tosilitsumabia viikoittain että joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 7,28; joka toinen viikko: 6,12) oli suurempi kuin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (2,84) (mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä [viikoittain: $p = 0,0252$; joka toinen viikko: $p = 0,1468$]) ja samankaltainen kuin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (6,67).

Sairauden aktiivisuuden kokonaisarvio (Patient's Global Assessment) tehtiin 0–100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). VAS-asteikkoon perustuvan potilaan kokonaisarvion keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli pienempi (osoittaa suurempaa paranemista) tosilitsumabia viikoittain (-19,0) ja joka toinen viikko (-25,3) saaneissa ryhmissä kuin kummassakaan lumevalmistetta (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -3,4, lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -7,2) saaneissa ryhmässä, mutta vain tosilitsumabia joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon kanssa saaneilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero lumehoitoon verrattuna [lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän $p = 0,0059$, ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän $p = 0,0081$].

FACIT-F-mittarin (FACIT-fatigue) muutosta lähtötilanteesta viikkoon 52 osoittavat indeksiluvut laskettiin kaikista ryhmistä. Indeksilukujen muutoksen keskiarvot (keskihajonta) olivat seuraavat: tosilitsumabi viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 5,61 (10,115); tosilitsumabi joka toinen viikko ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 1,81 (8,836); lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 0,26 (10,702); ja lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -1,63 (6,753).

EQ-5D-mittarin indeksiluvun muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli tosilitsumabia viikoittain yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,10 (0,198), tosilitsumabia joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,05 (0,215), lumevalmistetta yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,07 (0,293) sekä lumevalmistetta yhdistelmänä 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla -0,02 [0,159].

Sekä FACIT-F- että EQ-5D-mittarin suurempi indeksiluku osoittaa tilan paranemista.

Laskimonsisäinen annostelu

Nivelreuma

Kliininen teho

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 aristavaa 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 1196 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-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-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 merkittävästi suuremmat tosilitsumabia 8 mg/kg saaneiden potilaiden ryhmissä kuin vertailuryhmissä (taulukko 5). 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 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-vasteiden 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 5. 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 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %***	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %***	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ

- 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 kaksivuotta (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 6).

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 6. 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 lumevalmisteeseen + MTX:n yhdistelmään.

** - $p \leq 0,005$, kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteeseen + MTX:n yhdistelmään.

Vuoden kestäneen hoidon jälkeen tosilitsumabia yhdessä MTX:n kanssa saaneista potilaista 85 %:lla (n = 348) ei havaittu niveltuhon etenemistä Sharp-Genant-kokonaispiste- arvon 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 niveltuhon etenemistä.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Raportit tosilitsumabihoitoa saaneilta potilailta 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). Fyysisistä 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 jopa 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.

Tosilitsumabihoiton osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 7).

Taulukko 7. 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

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

^bHoitoon vastaamattomien potilaiden puuttuvien tietojen paikkaus. Monivertailun hallintaan käytetty Bonferroni-Holmin menetelmä

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).

5.2 Farmakokinetiikka

Tosilitsumabin farmakokinetiikalle tyypillistä on epälineaarinen eliminaatio, joka on lineaarisen puhdistuman ja Michaelis-Mentenin eliminaation yhdistelmä. Tosilitsumabin eliminaation epälineaarinen osuus johtaa altistuksen lisääntymiseen enemmän kuin suhteessa annokseen. Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muutu ajan mittaan. Koska kokonaispuhdistuma on riippuvainen tosilitsumabin pitoisuudesta seerumissa, myös tosilitsumabin puoliintumisaika on pitoisuudesta riippuvainen ja vaihtelee seerumissa olevan pitoisuuden mukaan. Minkään tähän mennessä testatun potilasjoukon populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoita, että näennäisen puhdistuman ja vasta-aineiden esiintymisen lääkkeelle välillä olisi suhde.

Nivelreuma

Laskimonsisäinen annostelu

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 ± SD) arvioitiin tosilitsumabiannokselle 8 mg/kg, joka annettiin neljän viikon välein: vakaan tilan AUC = 38 000 ± 13 000 h µg/ml, minimipitoisuus (C_{\min}) = 15,9 ± 13,1 µg/ml ja maksimipitoisuus (C_{\max}) = 182 ± 50,4 µg/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:n 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 ± SD) oli 50 000 ± 16 800 µg•h/ml, C_{\min} -arvo 24,4 ± 17,5 µg/ml, ja C_{\max} -arvo 226 ± 50,3 µg/ml. Arvot ovat korkeammat kuin edellä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset

arvot (ts. kaikki painoryhmät). Tosilitsumabin annosvasteikäyrä 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).

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuva, ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 9,5 ml/h. Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun tosilitsumabipitoisuus on alhainen. Tosilitsumabipitoisuuden suurentuessa epälineaarinen puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

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.

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.

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3 552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 162 mg ihon alle viikoittain, 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa tai 4 mg/kg tai 8 mg/kg laskimoon neljän viikon välein 24 viikon ajan.

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. Viikoittain annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä tosilitsumabin vakaan tilan $AUC_{1\text{ viikon}}$ -arvo (odotettu keskiarvo \pm SD) oli $7\,970 \pm 3\,432$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} -arvo oli $43,0 \pm 19,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja C_{max} -arvo oli $49,8 \pm 21,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 6,32, C_{min} -arvon osalta 6,30 ja C_{max} -arvon osalta 5,27. AUC-, C_{min} - ja C_{max} -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen.

Kerran kahdessa viikossa annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä tosilitsumabin vakaan tilan $AUC_{2\text{ viikon}}$ -arvo (odotettu keskiarvo \pm SD) oli $3\,430 \pm 2\,660$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, C_{min} -arvo oli $5,7 \pm 6,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja C_{max} -arvo oli $13,2 \pm 8,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 2,67, C_{min} -arvon osalta 6,02 ja C_{max} -arvon osalta 2,12. AUC- ja C_{min} -arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen ja C_{max} -arvon vakaa tila 10 viikon jälkeen.

Imeytyminen

Ihon alle annostellun tosilitsumabin t_{max} -arvo (huippupitoisuuden ajankohta) nivelreumapotilailla oli noin 2,8 vuorokautta. Ihon alle annosteltavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 79 %.

Eliminaatio

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ oli jopa 13 vuorokautta vakaassa tilassa potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg viikossa ihon alle ja enintään viisi vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg kerran kahdessa viikossa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 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). Ihon alle annetun tosilitsumabin altistuksesta yleisoireista lastenreumaa sairastaville alle 2-vuotiaille ja alle 10 kg:n painaville lapsipotilaille on vähän tietoja. Yleisoireista lastenreumaa sairastavien potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa tosilitsumabihoitoa ihon alle (ks. kohta 4.2).

Taulukko 8. Yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot \pm keskihajonnat

Tyynen farmakokineettiset parametrit	162 mg joka viikko ≥ 30 kg	162 mg joka 2. viikko alle 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	99,8 \pm 46,2	134 \pm 58,6
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	79,2 \pm 35,6	65,9 \pm 31,3
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	91,3 \pm 40,4	101 \pm 43,2
Kumuloitumisen C_{max}	3,66	1,88
Kumuloitumisen C_{min}	4,39	3,21
Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ}^*	4,28	2,27

* τ = kaksi hoito-ohjelmaa: kerran viikossa ja joka toinen viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen annosten 162 mg kerran viikossa ja joka toinen viikko yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

Imeytyminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitettua lääkeainemuodon biologinen hyötyosuus oli 95 %.

Jakautuminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,87 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,14 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,01 l.

Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilaille 5,7 ml/h. Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ on antovälin aikana vakaassa tilassa enintään 14 vuorokautta riippumatta siitä, annetaanko annos 162 mg kerran viikossa vai joka toinen viikko.

Polyartriitti

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 237 polyartriittia sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 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), 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat)

Taulukko 9. Polyartriittia sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitua vakaan tilan keskiarvot \pm keskihajonnat

Tyynen farmakokineettiset parametrit	162 mg joka 2. viikko ≥ 30 kg	162 mg joka 3. viikko alle 30 kg
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Kumuloitumisen C_{max}	1,72	1,32
Kumuloitumisen C_{min}	3,58	2,08
Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka 2. viikko tai joka 3. viikko ihon alle

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. Noin 90 % potilaista kummassakin ryhmässä (antotiheys joka toinen viikko ja joka kolmas viikko) saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

Imeytyminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitettujen lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 96 %.

Jakautuminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,97 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,03 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,0 l.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi polyartriittia sairastavista lapsipotilaista osoitti, että kehon koko vaikuttaa lineaariseen puhdistumaan ja siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukko 9).

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ on antovälin aikana vakaassa tilassa < 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 10 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa) ja ≥ 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 7 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa). Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 6,25 ml/h. Pienten tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä pitoisuudesta riippuvaisella epälineaarilla puhdistumalla on suuri merkitys. Kun epälineaarinen puhdistumareitti on suurempien tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä saturoitunut, puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman mukaan.

Jättisoluarteriitti

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikkaa jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla selvitetiin analysoitavasta tietueesta populaatiofarmakokineettisen mallin avulla. Tietueessa oli mukana 149 jättisoluarteriittipotilasta, jotka saivat hoitona 162 mg ihon alle viikoittain tai 162 mg ihon alle joka toinen viikko. Kehitetyn mallin rakenne oli sama kuin aiemmin nivelreumapotilaiden tietojen perusteella kehitetty farmakokineettinen malli (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Jättisoluarteriittipotilaiden ihon alle annostelun jälkeisen vakaan tilan ennustettujen farmakokineettisten parametrien keskiarvot ± keskihajonta

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit	Ihonalainen annostelu	
	162 mg joka toinen viikko	162 mg viikoittain
C_{max} (µg/ml)	19,3 ± 12,8	73 ± 30,4
C_{min} (µg/ml)	11,1 ± 10,3	68,1 ± 29,5
C_{mean} (µg/ml)	16,2 ± 11,8	71,3 ± 30,1
Kumuloitumisen C_{max}	2,18	8,88
Kumuloitumisen C_{min}	5,61	9,59
Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ}^*	2,81	10,91

* τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka toinen viikko tai kerran viikossa ihon alle

Tosilitsumabin viikoittaisten annosten vakaan tilan profiili oli lähes tasainen, sillä pienimpien pitoisuuksien ja huippupitoisuuksien välillä oli vain hyvin pientä vaihtelua, kun taas tosilitsumabin joka toinen viikko annettujen annosten yhteydessä todettiin huomattavaa vaihtelua. Noin 90 % vakaasta tilasta (AUC_{τ}) saavutettiin joka toinen viikko tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 14 mennessä ja viikoittain tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 17 mennessä.

Farmakokineetiikkaa koskevien tämänhetkisten tietojen perusteella tosilitsumabin vakaan tilan pienin pitoisuus on tässä potilasjoukossa 50 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaista saadussa laajassa tietoaaineistossa oleviin keskimääräisiin pitoisuuksiin. Näiden erojen syytä ei tiedetä. Farmakokineettisiin eroihin ei liity merkittäviä eroja farmakodynaamisissa parametreissa, joten niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jättisoluarteriittipotilailla huomattiin suurempi altistuminen niillä potilailla, jotka painavat vähemmän. Annoksella 162 mg kerran viikossa, vakaan tilan C_{avg} oli 51 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Annoksella 162 mg joka toinen viikko, vakaan tilan C_{avg} oli 129 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Yli 100 kg painavista potilaista on vain vähän tietoa ($n = 7$).

Imeytyminen

Jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden ihon alle annettuna imeytymisen $t_{1/2}$ oli noin 4 vuorokautta. Ihon alle annettavan lääke muodon biologinen hyötyosuus oli 0,8. T_{max} -arvojen mediaani oli tosilitsumabin viikoittaisen annon jälkeen 3 vuorokautta ja tosilitsumabiannoksen joka toinen viikko annon jälkeen 4,5 vuorokautta.

Jakautuminen

Jättisoluarteriittipotilaiden keskustilan jakautumistilavuus oli 4,09 l, ääreistilan jakautumistilavuus oli 3,37 l, jolloin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi saadaan 7,46 l.

Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen puhdistuman ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja jätisoluarteriittipotilailla se oli 6,7 ml/h.

Jätisoluarteriittipotilailla tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ vaihteli vakaassa tilassa 162 mg:n annosten viikoittaisen annon yhteydessä 18,3 vuorokaudesta 18,9 vuorokauteen ja 162 mg:n annosten joka toinen viikko annon yhteydessä 4,2 vuorokaudesta 7,9 vuorokauteen. Kun pitoisuus seerumissa on suuri ja tosilitsumabin kokonaispuhdistumassa vallitsevana on lineaarinen puhdistuma, noin 32 vuorokauden efektiivinen $t_{1/2}$ perustui potilasjoukon parametrien estimaatteihin.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla nivelreumaa ja jätisoluarteriittia koskevien tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft- Gaultin kaavaan perustuva laskennallinen kreatiniinipuhdistuma) ei vaikuttanut tosilitsumabin farmakokinetiikkaan.

Jätisoluarteriittia koskeneeseen tutkimukseen osallistuneista potilaista noin kolmanneksella oli lähtötilanteessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min). Sen ei todettu vaikuttavan näiden potilaiden altistukseen tosilitsumabille.

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Nivelreuma- ja jätisoluarteriittipotilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet tosilitsumabin farmakokinetiikkaan.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset vahvistivat, että kehon koko on ainoa kovariaatti, joka vaikuttaa oleellisesti tosilitsumabin farmakokinetiikkaan, eliminaatio ja imeytyminen mukaan lukien. Siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukot 8 ja 9).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin tosilitsumabihoiton 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, immunitetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

Tosilitsumabin non-kliininen turvallisuusprofiili cynomolgus-apinoilla ei viittaa siihen, että laskimonsisäisen ja ihonalaisen antoreitin välillä olisi eroa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
L-histidiini
L-maitohappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitätetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitätetty ruisku voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivän ajan. Esitätetty ruisku on suojattava valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,9 ml liuosta esitätetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Ruiskussa on lateksiton mäntätulppa (bromobutyylilikumia), pidennetyt siivekkeet ja passiivinen neulansuoja.

Pakkauskoot: 1, 4 ja 12 esitätettyä ruiskua.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tyenne on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitäytettyyn ruiskuun, jossa on neulansuojalaite ja siinä pidennetyt siivekkeet. Kun esitäytetty ruisku on otettu jääkaapista, esitäytetyn ruiskun on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi odottamalla vähintään 30 minuutin ajan ennen Tyennen pistämistä. Ruiskua ei saa ravistaa.

Injektion antaminen on aloitettava heti kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääke ei kuivu ja tuki neulaa. Jos esitäytettyä ruiskua ei käytetä heti kun suojakorkki on poistettu, ruisku on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitäytetty ruisku. Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitäytetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitäytetty ruisku.

Älä käytä ruiskua, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai hieman kellertävää tai jos esitäytetyn ruiskun jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Kattavat ohjeet Tyennen esitäytetyn ruiskun käyttämiseen on esitetty pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

▼ 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

Tyenne 162 mg, injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa liuosta.

Tosilitsumabi on rekombinantti, humanisoitu monoklonaalinen immunoglobuliinin G1 (IgG1) vasta-aine, jonka vaikutus kohdistuu liukoosiin ja solukalvoon sitoutuneisiin interleukiini 6 (IL-6) -reseptoreihin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tyenne 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 (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) tai tuumorinekrositekijän (TNF) estäjällä ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta tai potilas ei siedä niitä.

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

Tosilitsumabin on röntgentutkimuksissa havaittu vähentävän nivelvaurioiden etenemistä ja parantavan fyysistä toimintakykyä, kun sitä annetaan yhdessä MTX:n kanssa.

Tyenne on tarkoitettu 12-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon, kun aikaisempi hoito tulehduskipulääkkeillä ja systeemisillä kortikosteroideilla ei ole tuottanut riittävää hoitovastetta (ks. kohta 4.2).

Tyenneä voidaan antaa monoterapiana (jos potilas ei siedä MTX:a tai MTX-hoito ei sovi hänelle) tai yhdessä MTX:n kanssa.

Tyenne on tarkoitettu yhdessä metotreksaatin (MTX) kanssa 12-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 (ks. kohta 4.2).

Tyennea voidaan antaa monoterapiana, jos potilas ei siedä MTX:a tai jos jatkuva MTX-hoito ei sovi hänelle.

Tyenne on tarkoitettu aikuispotilaille jättisoluarteriitin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Tyennen ihon alle annettava lääke muoto annetaan kertakäyttöisellä esitäytetyllä kynällä. Hoidon saa aloittaa nivelreuman, aktiivisen yleisoireisen lastenreuman, lasten aktiivisen polyartriitin ja/tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Alle 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden ei pidä käyttää esitäytettyä kynää, koska heillä ihonalainen kudokset on ohuempi, mistä saattaa aiheutua riski, että injektio injisoidaan lihakseen. Ensimmäinen pistos annetaan pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Potilas tai potilaan vanhempi/hoitaja voi pistää Tyenne-pistoksen itse vain silloin, jos lääkäri katsoo sen tarkoituksenmukaiseksi, potilas tai potilaan vanhempi/hoitaja käy seurannassa tarvittavin väliajoin ja potilaille on opastettu oikea pistostekniikka.

Jos potilas siirtyy ihon alle (s.c.) annettavaan tosilitsumabihoitoon laskimoon (i.v.) annettavasta tosilitsumabihoitosta, ensimmäinen annos ihon alle on annettava pätevän terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisen seuraavan laskimoon annettavan annoksen antoajankohtana.

Kaikille Tyenne-hoitoa saaville potilaille tulee antaa potilaskortti.

Varmista potilaan tai vanhemman/hoitajan soveltuvuus ihon alle annettavana hoitona toteutettavaan kotihoitoon. Potilasta tai vanhempaa/hoitajaa tulee ohjeistaa kertomaan terveydenhuollon ammattilaiselle ennen seuraavan annoksen antamista, jos potilaille ilmaantuu allergisen reaktion oireita. Potilaan on hakeuduttava välittömästi lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu vakavien allergisten reaktioiden oireita (ks. kohta 4.4).

Annostus

Nivelreuma

Suositteltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa.

Potilaan hoidon vaihtamisesta tosilitsumabin laskimoon annettavasta lääke muodosta tosilitsumabin vakioannoksena ihon alle annettavaan lääke muotoon on vähän tietoa. Antoväliä kerran viikossa pitää noudattaa.

Laskimoon annettavasta lääke muodosta ihon alle annettavan lääke muodon käyttöön siirtyvien potilaiden ensimmäinen annos ihon alle on annettava hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa hoito-ohjelman mukaisesti seuraavana antoajankohtana.

Jättisoluarteriitti

Suositteltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa yhdistelmänä asteittain vähennettävän glukokortikoidihoidon kanssa. Tyennea voidaan käyttää yksinään glukokortikoidihoidon lopettamisen jälkeen. Tyenne-monoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon (ks. kohta 4.4).

Jättisoluarteriitti on luonteeltaan krooninen sairaus. Hoidon jatkamisen 52 viikkoa pidempään pitää perustua sairauden aktiivisuuteen, lääkärin harkintaan ja potilaan valintaan.

Nivelreuma ja jättisoluarteriitti

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

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (ULN) (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettavaa DMARD-annosta (nivelreuma) tai immuunivastetta muuntavan lääkeaineen annosta (jättisoluarteriitti), jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, vähennä Tyenne-annosta antoväliin kerran kahdessa viikossa tai keskeytä Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT- (aspartaattiaminotransferaasi) arvot ovat normalisoituneet. Aloita hoito uudelleen kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina, kliinisen tilan mukaan.
> 3–5 x viitevälin yläraja	Keskeytä Tyenne-hoito 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 (varmistetaan toistetulla mittauksella, ks. kohta 4.4), lopeta Tyenne-hoito.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito.

- 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 Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavina injektioina kliinisen tilan mukaan.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito.

- Pieni trombosyyttien määrä

Laboratorioarvo (solumäärä x 10 ³ /μl)	Toimenpide
50–100	Keskeytä Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen kerran kahdessa viikossa annettavilla injektioilla klinisen tilan mukaan.
< 50	Lopeta Tyenne-hoito.

Nivelreuma ja jättisoluarteriitti Annoksen unohtaminen

Jos potilas unohtaa viikoittaisen ihon alle annettavan Tyenne-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä. Jos potilas unohtaa kerran kahdessa viikossa annettavan Tyenne-annoksensa eikä aikataulun mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos heti ja seuraava annos seuraavana hoitoaikataulun mukaisena päivänä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Tosilitsumabin vakioannoksena ihon alle annettavan lääkemuodon turvallisuutta ja tehoa lasten (vastasyntyneistä alle 1 vuoden ikäisiin) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Annosmuutosten pitää perustua vain potilaan painossa ajan mittaan tapahtuvaan pysyvään muutokseen. Tosilitsumabia voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä metotreksaatin kanssa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Yli 12-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Esitetyttyä kynää ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon.

Potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa Tyenne-hoitoa ihon alle.

Lasten polyartriittia sairastavat potilaat:

Yli 12-vuotiaille potilaille suositeltu annostus on 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa, jos potilas painaa vähintään 30 kg, tai 162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa, jos potilas painaa alle 30 kg.

Esitetyttä kynää ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoitoon.

Annosmuutokset laboratoriotulosten poikkeavuuksien vuoksi (yleisoireinen lastenreuma ja lasten polyartriitti)

Samanaikaisesti annetun MTX:n ja/tai muiden lääkkeiden annoksia on tarvittaessa muutettava tai annostus on lopetettava ja tosilitsumabin antaminen on keskeytettävä, kunnes potilaan kliininen tila on selvitetty. Koska monet samanaikaiset sairaudet voivat vaikuttaa yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden laboratorioarvoihin, päätöksen tosilitsumabihoidon lopettamisesta poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

- Poikkeavat maksaentsyymit

Laboratorioarvo	Toimenpide
> 1–3 x viitevälin yläraja (Upper Limit of Normal = viitevälin yläraja)	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Jos arvon nousu on pitkäaikaista, keskeytä Tyenne-hoito, kunnes ALAT- (alaniiniaminotransferaasi) ja ASAT (aspartaattiaminotransferaasi) -arvot ovat normalisoituneet.
> 3 x viitevälin yläraja – 5 x viitevälin yläraja	Muuta samanaikaisesti annettu MTX-annos, jos tarkoituksenmukaista. Keskeytä Tyenne-hoito, kunnes arvo on < 3 x viitevälin yläraja ja noudata yllä annettuja suosituksia arvolle > 1–3 x viitevälin yläraja.
> 5 x viitevälin yläraja	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai 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 Tyenne-hoito. Kun ANC nousee > 1 x 10 ⁹ /l, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
ANC < 0,5	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai 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 Tyenne-hoito. Kun trombosyyttien määrä nousee > 100 x 10 ³ /μl, aloita Tyenne-hoito uudelleen.
< 50	Lopeta Tyenne-hoito. Päätöksen Tyenne-hoidon lopettamisesta yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi on perustuttava yksittäisen potilaan lääketieteelliseen arviointiin.

Tosilitsumabin antotiheyden harventamista poikkeavien laboratorioarvojen vuoksi ei ole tutkittu yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla potilailla.

Tosilitsumabin ihon alle annettavan lääkekuodon turvallisuutta ja tehoa lapsille, jotka sairastavat jotakin muuta sairautta kuin yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia, ei ole tutkittu.

Laskimoon annettavasta lääkekuodosta saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että kliinistä paranemista voidaan havaita 12 viikon kuluessa tosilitsumabihoidon aloittamisesta. Jos tämän ajanjakson kuluessa ei havaita tilan paranemista, hoidon jatkamista pitää harkita tarkoin uudelleen.

Annoksen unohtaminen

Jos yleisoireista lastenreumaa sairastavan potilaan ihon alle viikoittain annettava Tyenne-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle kerran kahdessa viikossa annettavan Tyenne-pistoksen eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilasta pitää ohjeistaa ottamaan unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana.

Jos lasten aktiivista polyartriittia sairastavan potilaan ihon alle annettava Tyenne-pistos unohtuu eikä hoito-ohjelman mukaisesta antoajankohdasta ole kulunut yli 7 vuorokautta, potilaan on otettava unohtunut annos heti, kun sen unohtuminen huomataan, ja ottaa seuraava annos tavanomaisen hoito-ohjelman seuraavana lääkkeenottoajankohtana. Jos potilas unohtaa ihon alle annettavan Tyenne-injektion ja aikataulun mukaisesta antoajankohdasta on kulunut yli 7 vuorokautta tai jos potilas on epävarma siitä, milloin Tyenne-pistos pitää ottaa, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Antotapa

Tyenne on tarkoitettu annettavaksi ihon alle.

Kun potilaalle on annettu riittävä opastus pistostekniikasta, potilas voi pistää Tyennen itse, jos lääkäri katsoo sen asianmukaiseksi. Esitäytetyn kynän koko sisältö (0,9 ml) pitää antaa injektiona ihon alle. Suositeltuja injektiokohtia (vatsa, reisi ja olkavarsi) pitää vaihdella eikä injektiota saa koskaan pistää luomiin, arpiin eikä ihoalueelle, jolla on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma tai iho ei ole ehjä.

Esitetyt kynää ei saa ravistaa.

Tarkemmat ohjeet Tyennän esitetyt kynän käyttöön on esitetty pakkausselosteessa. Ks. ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyks vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aktiiviset vaikeat infektiot (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tosilitsumabin ihon alle annettava lääkekuoto ei ole tarkoitettu annettavaksi laskimoon.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Vakavia ja joskus kuolemaan johtaneita infektiota on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet immunosuppressiivisia lääkkeitä mukaan lukien tosilitsumabia (ks. kohta 4.8). 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). Valmisteen 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 ja interstitiaalinen keuhkosairaus).

Käytettäessä immunosuppressiivisia lääkkeitä, kuten tosilitsumabia, 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 tulisi huomioida tosilitsumabin vaikutukset C-reaktiiviseen proteiiniin (CRP), neutrofiileihin ja infektion oireisiin. Potilaita ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia pitää ohjeistaa ottamaan heti yhteyttä terveydenhoitohenkilöstöön, jos he havaitsevat mitä tahansa infektiota viittaavia oireita, jotta tutkimukset ja hoito voidaan aloittaa mahdollisimman nopeasti.

Tuberkuloosi

Kuten muitakin biologisia lääkkeitä käytettäessä latentin tuberkuloosin poissulkemista seulontatutkimusten avulla suositellaan kaikilla potilailla ennen tosilitsumabihoiton aloittamista. Jos latentti tuberkuloosi todetaan, se on hoidettava tavanomaisilla mykobakteerilääkkeillä ennen kuin tosilitsumabihoito aloitetaan. Lääkettä määrääviä lääkäreitä muistutetaan tuberkuliinikokeen ja verinäytteenä määrättävän IGRA-testin väärän negatiivisen tuloksen riskistä, varsinkin vaikeasti sairailta tai immuunipuutteisilla potilailla.

Potilaita ja yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavien potilaiden vanhempia/hoitajia tulisi kehottaa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos tosilitsumabihoiton aikana tai sen jälkeen ilmenee tuberkuloosi-infektioon viittaavia merkkejä tai oireita (esim. itsestään yskä, kiihtuminen/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 hepatiittipositiivisia potilaita.

Divertikuliitin komplikaatiot

Melko harvinaisena divertikuliitin komplikaationa on raportoitu divertikkeliin perforaatioita tosilitsumabihoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Tosilitsumabia tulisi 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, anafylaksiaa mukaan lukien, on raportoitu tosilitsumabin käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Reaktiot voivat olla vaikeampia ja mahdollisesti fataaleja niillä potilailla, jotka ovat kokeneet yliherkkyysoireita aikaisemman tosilitsumabihoiton yhteydessä, vaikka heille annetaan esilääkityksenä steroideja ja antihistamiineja. Anafylaktisen tai muun vakavan yliherkkyysoireiden ilmaantuessa, tosilitsumabin anto on heti keskeytettävä, asianmukainen hoito on aloitettava ja tosilitsumabihoito on 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 tosilitsumabihoiton 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 tosilitsumabihoiton yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kohonneita arvoja havaittiin enemmän, kun tosilitsumabihoitoon yhdistettiin jokin mahdollisesti maksatoksinen lääke (esim. MTX). Muita maksantoimintakokeissa 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 potilaille, joiden ALAT- tai ASAT-arvot hoidon alussa ovat > 5 x viitevälin yläraja.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden sekä yleisoireista lastenreumaa tai 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, 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-estäjällä.

Aiemmin tosilitsumabilla hoitamattomille potilaille ei suositella hoidon aloitusta, jos ANC (absoluuttinen neutrofiilien määrä) on $< 2 \times 10^9/l$. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa tosilitsumabihoidon aloittamista potilaille, joiden trombosyyttiarvo on alentunut (trombosyyttiarvo alle $100 \times 10^3/\mu l$). 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.

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla 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 lapsipotilailla neutrofiili- ja trombosyyttiarvoja on seurattava toisen antokerran 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 aterogeenisen vaikutuksen lisääntymistä. Kohonneet kokonaiskolesteroliarvot saatiin yleensä hallintaan kolesterolia alentavilla lääkkeillä.

Nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavilla potilailla rasva-arvot on määritettävä 4–8 viikon kuluttua tosilitsumabihoidon aloittamisesta. Potilaita tulisi hoitaa hyperlipidemian paikallisten hoitosuositusten mukaisesti.

Neurologiset häiriöt

Lääkäreiden tulisi 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 tulisi antaa tosilitsumabihoidon 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, etenkin iäkkäille, suositellaan kaikkien ajantasaisten rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen tosilitsumabihoidon aloittamista. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamisen ja tosilitsumabihoidon 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 tulisi olla osa näiden potilaiden tavanomaista perushoitoa.

Yhteiskäyttö TNF-estäjien kanssa

Tosilitsumabin käytöstä yhdessä TNF-estäjien tai muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei ole kokemuksia nivelreumaa sairastavilla potilailla. Tosilitsumabin käyttöä yhdessä muiden biologisten reumalääkkeiden kanssa ei suositella.

Jättisoluarteriitti

Tosilitsumabimonoterapiaa ei saa käyttää akuuttien relapsien hoitoon, koska sen tehoa niiden hoitoon ei ole varmistettu. Potilaalle pitää antaa glukokortikoideja lääkärin harkinnan ja hoitokäytännön mukaan.

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.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,9 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä havaittiin, etteivät MTX, steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) eivätkä kortikosteroidit vaikuttaneet nivelreumapotilailla tosilitsumabin puhdistumaan. Jättisoluarteriittipotilailla kumulatiivisten kortikosteroidiannosten ei havaittu vaikuttaneen tosilitsumabialtistukseen.

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 tosilitsumabikerta-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 luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole riittävästi tietoja tosilitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa 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, erittykö tosilitsumabi äidinmaitoon ihmisillä. Tosilitsumabin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu eläimillä. Harkittaessa imettämisen jatkamista tai keskeyttämistä tai tosilitsumabihoidon jatkamista tai keskeyttämistä on otettava huomioon sekä imettämisestä koituva hyöty lapselle että tosilitsumabihoidosta koituva hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Käytettävissä 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

Turvallisuusprofiili perustuu 4 510 potilaan altistumiseen tosilitsumabivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa. Valtaosa näistä potilaista osallistui nivelreumaa (n = 4 009) koskeneisiin tutkimuksiin, ja muu kokemus on saatu jätisoluarteriittia (n = 149), polyartriittia (n = 240) ja yleisoireista lastenreumaa (n = 112) koskeneista tutkimuksista. Tosilitsumabin turvallisuusprofiili on näissä käyttöaiheissa samankaltainen eikä siinä ole havaittavissa eroja.

Yleisimmät haittavaikutukset olivat ylähengitystieinfektiot, nasofaryngiitti, päänsärky, hypertensio ja ALAT-arvon nousu.

Vakavimmat haittavaikutukset olivat vakavat infektiot, divertikuliitin komplikaatiot ja yliherkkyysoireet.

Taulukoitu lista haittavaikutuksista

Taulukossa 1 luetellaan haittavaikutukset, jotka on todettu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai tosilitsumabin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaanien tapauselostusten, kirjallisuudessa raportoitujen tapauksien ja ei-interventiotutkimusohjelmissa todettujen tapauksien perusteella. 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Lista Tyenne-hoitoa saaneilla potilailla esiintyneistä haittavaikutuksista

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Yleisyysluokat suositelluin termein			
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot	Selluliitti, keuhkokuume, suun herpes simplex -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		Vatsakipu, 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	Injektiokohdan reaktiot	Perifeerinen ödeema, yliherkkyysoireet		
Tutkimukset		Maksan aminotransferaasiarvojen nousu, painon nousu, kokonaisbilirubiiniarvon 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 tosilylilymabile altistuneiden potilaiden kokonaismäärään.

Nivelreuma (ihonalainen annostelu)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta nivelreumapotilaille on tutkittu kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, SC-I:ssä. Tutkimus tehtiin vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittamiseksi, ja siinä verrattiin ihon alle annosteltavan (162 mg kerran viikossa) ja laskimoon annosteltavan (8 mg/kg) tosilitsumabin tehoa ja turvallisuutta. Tutkimukseen osallistui 1 262 potilasta. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä ei-biologisia tautiprosessia hidastavia reumalääkkeitä (DMARD). Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuus ja immunogeenisuus oli yhtenevä laskimoon annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilin kanssa eikä uusia tai odottamattomia haittavaikutuksia havaittu (ks. taulukko 1). Pistoskohdan reaktioita havaittiin yleisemmin ihon alle annosteltua tosilitsumabia saaneilla potilailla verrattuna kontrolliryhmään (laskimoon tosilitsumabia saaneiden ryhmä), jossa lumelääkettä annosteltiin ihon alle.

Pistoskohdan reaktiot

Tutkimuksessa SC-I kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun jakson aikana pistoskohdan reaktioita ilmaantui 10,1 %:lle (64/631) ihon alle annosteltua tosilitsumabia saaneista potilaista ja vastaavasti 2,4 %:lle (15/631) ihon alle kerran viikossa annosteltua lumelääkettä saaneista potilaista. Pistoskohdan reaktiot (ihon punoitus, kutina, kipu ja hematooma) olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa reaktioista hävisi ilman hoitoa eikä lääkahoitoa jouduttu keskeyttämään pistoskohdan reaktioiden vuoksi.

Hematologiset poikkeavuudet

Neutrofiilit

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 2,9 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle.

Neutrofiiliarvojen laskun tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ja vakavien infektioiden ilmaantumisen välillä ei ollut selkeää yhteyttä.

Trombosyytit

Kuusi kuukautta kestäneen kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa yhdelläkään ihon alle annoksen viikoittain saaneista potilaista ei esiintynyt trombosyyttiarvon laskua tasoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa todettiin maksan aminotransferaasiarvojen nousua tasolle $\geq 3 \times$ viitevälin yläraja 6,5 %:lla (ALAT) ja 1,4 %:lla (ASAT) annoksen ihon alle viikoittain saaneista potilaista.

Veren rasva-arvot

Kuusi kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen SC-I tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneista potilaista 19 %:lla veren kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $> 6,2 \text{ mmol/l}$ (240 mg/dl) ja 9 %:lla potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $\geq 4,1 \text{ mmol/l}$ (160 mg/dl).

Yleisoireinen lastenreuma (sJIA) (ihonalainen annostelu)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia arvioitiin 51 yleisoireista lastenreumaa sairastavalla (1–17-vuotiaalla) lapsipotilaalla. Yleisoireista lastenreumaa sairastavilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yleensä luonteeltaan samankaltaisia kuin nivelreumapotilailla on todettu (ks. edellä kohdassa Haittavaikutukset).

Infektiot

Infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneilla yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla.

Injektiokohdan reaktiot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) yhteensä 41,2 %:lla (21/51) yleisoireista lastenreumaa sairastavista potilaista oli injektiokohdan reaktioita, kun tosilitsumabi annettiin ihon alle. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat punoitus, kutina, kipu ja injektiokohdan turvotus. Valtaosa raportoiduista injektiokohdan reaktioista oli graduksen 1 tapahtumia, yksikään raportoiduista injektiokohdan reaktioista ei ollut vakava eivätkä ne vaatineet yhdenkään potilaan hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) neutrofiiliarvojen laskua arvon $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 23,5 %:lle ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneista potilaista. Trombosyyttiarvon laskua arvon $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle ilmaantui 2 %:lle ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneista potilaista. Ihon alle annosteltavaa tosilitsumabia saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 9,8 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 4,0 %:lla potilaista.

Veren rasva-arvot

52 viikkoa kestäneessä avoimessa ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa (WA28118) LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana arvoon ≥ 130 mg/dl 23,4 %:lla potilaista ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni arvoon ≥ 200 mg/dl 35,4 %:lla potilaista.

Ihonalainen annostelu

Polyartriitti (pJIA)

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuusprofiilia arvioitiin myös 52 polyartriittia sairastavalla lapsipotilaalla. Polyartriittia sairastavassa potilasjoukossa kokonaisaltistus tosilitsumabille jakautui seuraavasti: 184,4 potilasvuotta laskimoon annetulle tosilitsumabille ja 50,4 potilasvuotta ihon alle annetulle tosilitsumabille. Polyartriittia sairastavilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli yleisesti yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa injektiokohdan reaktioita lukuun ottamatta (ks. taulukko 1). Injektiokohdan reaktioita esiintyi ihon alle annettuja tosilitsumabi-injektiota saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla yleisemmin kuin aikuisilla nivelreumapotilailla.

Infektiot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tosilitsumabitutkimuksessa infektioiden esiintyvyys oli verrannollinen tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneilla polyartriittia sairastavilla lapsipotilailla.

Injektiokohdan reaktiot

Polyartriittia sairastavista lapsipotilaista yhteensä 28,8 %:lla (15/52) oli injektiokohdan reaktioita, kun tosilitsumabi annettiin ihon alle. Injektiokohdan reaktioita esiintyi 44 %:lla ≥ 30 kg:n painoisista potilaista verrattuna 14,8 %:iin alle 30 kg:n painoisista potilaista. Yleisimpiä injektiokohdan reaktioita olivat injektiokohdan punoitus, turvotus, hematooma, kipu ja kutina. Raportoidut injektiokohdan reaktiot eivät olleet vakavia (gradus 1) eikä yhdenkään potilaan injektiokohdan reaktio vaatinut hoidon lopettamista tai keskeyttämistä.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet

Koko tosilitsumabille altistuneen potilasjoukon tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiilien määrä väheni 15,4 %:lla tosilitsumabia ihon alle saaneista potilaista alle arvon $1 \times 10^9/l$. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden potilaiden ALAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 9,6 %:lla potilaista ja ASAT-arvo suureni ≥ 3 x viitearvojen ylärajan 3,8 %:lla potilaista. Yhdenkään tosilitsumabia ihon alle saaneen potilaan trombosyyttimäärä ei laskenut arvoon $\leq 50 \times 10^3/\mu l$.

Veren rasva-arvot

Ihon alle tapahtuvaa antoa koskeneessa tutkimuksessa LDL-kolesterolipitoisuus suureni jossakin vaiheessa tutkimushoidon aikana 14,3 %:lla potilaista arvoon ≥ 130 mg/dl ja kokonaiskolesterolipitoisuus suureni 12,8 %:lla potilaista arvoon ≥ 200 mg/dl.

Ihonalainen annostelu

Jättisoluarteriitti

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin turvallisuutta on tutkittu yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (WA28119), jossa oli mukana 251 jättisoluarteriittia sairastavaa potilasta. Altistuksen kesto (potilasvuosina) tutkimuksen 12 kuukauden kaksoissokkoutetun, lumevalmisteen ja 26 viikon tosilitsumabilta altistuneissa kaikissa potilasryhmissä oli yhteensä 138,5 potilasvuotta. Tosilitsumabihoitoryhmissä havaittu kokonaisturvallisuusprofiili oli yhdenmukainen tosilitsumabin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. taulukko 1).

Infektiot

Infektioiden tai vakavien infektiotapahtumien esiintyvyys oli tasapainossa tosilitsumabia viikoittain saaneen ryhmän (200,2/9,7 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) sekä lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää (156,0/4,2 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmää (210,2/12,5 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohden) saaneen ryhmän välillä.

Pistoskohdan reaktiot

Ihon alle annosteltua tosilitsumabia viikoittain saaneessa ryhmässä yhteensä 6 % (6/100) potilaista raportoi ihon alle annetun pistoksen antokohdassa jonkin haittavaikutuksen. Yhtään injektiokohdan reaktiota ei raportoitu vakavana haittatapahtumana eivätkä ne vaatineet hoidon lopettamista.

Hematologiset poikkeavuudet:

Neutrofiilit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa neutrofiiliarvojen laskua tason $1 \times 10^9/l$ alapuolelle ilmaantui 4 %:lle potilaista, joille annosteltiin tosilitsumabia viikoittain ihon alle. Tällaista ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Trombosyytit

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa tosilitsumabia viikoittain ihon alle saaneen ryhmän yhden potilaan (1 %, 1/100) trombosyyttiarvo laski kerran tilapäisesti tason $100 \times 10^3/\mu l$ alapuolelle eikä siihen liittynyt verenvuototapahtumia. Trombosyyttimäärän laskua alle tason $100 \times 10^3/\mu l$ ei havaittu kummassakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

Maksan aminotransferaasiarvojen nousu

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa ALAT-arvon kohoamista ≥ 3 x viitevälin yläraja esiintyi 3 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista verrattuna 2 %:iin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä, mutta ei yhdelläkään lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista. ASAT-arvon kohoamista > 3 x viitevälin yläraja esiintyi 1 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista, mutta ei yhdelläkään kummanakaan lumevalmisteen ja asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista.

Veren rasva-arvot

Kaksitoista kuukautta kestäneen kontrolloidun kliinisen tosilitsumabitutkimuksen tavanomaisessa laboratorioseurannassa 34 %:lla potilaista kokonaiskolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $> 6,2$ mmol/l (240 mg/dl), ja 15 %:lla tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneen ryhmän potilaista LDL-kolesteroliarvo nousi pitkäkestoisesti arvoon $\geq 4,1$ mmol/l (160 mg/dl).

Laskimonsisäinen annostelu

Nivelreuma

Tosilitsumabin turvallisuutta on tutkittu neljässä lumevertailututkimuksessa (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 kaksoissokkoteknikalla kontrolloiduissa 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 kuuluvat 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.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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 sieninfektio) 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, koksidioidomykoosi ja *pneumocystis jirovecii* -infektio, keuhkokuume, selluliitti, vyöruusu, gastroenteriitti, divertikuliitti, sepsis ja bakteeriartriitti. Opportunistisia infektioita on raportoitu.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Keuhkojen heikentynyt toimintakyky voi lisätä infektoriskiä. 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 tosilitsumabihoiton aikana oli 0,26 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Populaatiossa, jossa altistuminen oli pitkäaikaista, kokonaisesiintyvyys oli 0,28 tapahtumaa 100 potilasvuotta kohti. Ruoansulatuskanavan perforaatioita tosilitsumabihoiton yhteydessä raportoitiin ensisijaisesti divertikuliitin komplikaatioina mukaan lukien yleistynyt märkäinen peritoniitti, ruoansulatuskanavan alaosan perforaatio, fistelit ja absessi.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kuusi kuukautta kestäneissä tutkimuksissa 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 yliherkkyysreaktioita 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 tosilitsumabihoitoon 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 lääke (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.

Immunogeenisuus

Tosilitsumabivasta-aineita voi kehittyä tosilitsumabihoidon aikana. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai hättätapahtumien välistä korrelaatiota voidaan havaita.

Epäillyistä hättäväikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Tietoja tosilitsumabin yliannostuksesta on rajoitetusti. Yksi tahaton yliannostustapaus on raportoitu. Siinä multippelia myeloomaa sairastava potilas sai kerta-annoksena laskimoon 40 mg/kg.

Hättäväikutuksia ei havaittu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Tyenne on biosimilaarilääke. Yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://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 hematopoieesin stimuloituminen. IL-6 on yhdistetty erilaisten sairauksien, kuten tulehdussairauksien, osteoporoosin ja kasvainten, patogeenisiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tosilitsumabilla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa 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. Tosilitsumabi -hoitoa saaneilla potilailla CRP-arvon lasku normaalialueelle havaittiin jo toisella hoitoviikolla, ja lasku säilyi koko hoidon ajan.

Tosilitsumabilla tehdyssä kliinisessä jättisoluarteriittitutkimuksessa (WA28119) havaittiin samankaltainen CRP:n ja laskon nopea lasku sekä keskimääräisen hemoglobiinipitoisuuden lievää suurenemista. Kun tosilitsumabia annettiin annoksilla 2–28 mg/kg laskimoon tai 81–162 mg ihon alle terveille vapaaehtoisille koehenkilöille, heidän neutrofiiliarvonsa laskivat alimmalle tasolle 2–5 päivän kuluttua annostelusta. Sen jälkeen neutrofiiliarvot palautuivat hoitoa edeltävälle tasolle annosriippuvaisesti. Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilailla havaittiin neutrofiiliarvojen laskevan vastaavalla tavalla kuin terveillä vapaaehtoisilla tosilitsumabin annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

Ihonalainen annostelu *Nivelreuma*

Kliininen teho

Ihon alle annosteltavan tosilitsumabin tehoa nivelreuman oireiden lieventämisessä ja radiologisen vasteen saamisessa on tutkittu kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa I (SC-I) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 4 arkaa ja 4 turvonnutta niveltä. Kaikki potilaat saivat peruslääkityksenä yhtä tai useampaa tautiprosessia hidastavaa reumalääkettä (DMARD). Tutkimuksessa II (SC-II) potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa, joka oli diagnosoitu ACR-kriteerien mukaan. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä.

Potilaan altistuminen lääkkeelle muuttuu vaihdettaessa laskimonsisäisestä annostelusta (8 mg/kg joka neljäs viikko) ihonalaiseen annosteluun (162 mg ihon alle kerran viikossa). Altistumisen suuruus vaihtelee potilaan painon mukaan (lisääntyy keveämmillä potilailla ja vähenee painavammilla potilailla), mutta kliininen vaste on yhdenmukainen laskimonsisäistä hoitoa saaneiden potilaiden kanssa.

Kliininen vaste

Tutkimuksessa SC-I oli mukana keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen hoitovaste senhetkiseen hoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut aiemmin saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF:n estäjällä. Tutkimuksessa SC-I satunnaistettiin 1 262 potilasta suhteessa 1:1 saamaan tosilitsumabia

ihon alle annoksena 162 mg viikoittain tai tosilitsumabia laskimoon annoksena 8 mg/kg neljän viikon välein yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli ero niiden potilaiden osuudessa, jotka saivat ACR20-vasteen viikolla 24.

Tutkimuksen SC-I tulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. ACR-vasteosuudet tutkimuksessa SC-I (% potilaista) viikolla 24

	SC-I ^a	
	TCZ ihon alle viikoittain annoksena 162 mg + DMARD N = 558	TCZ laskimoon annoksena 8 mg/kg + DMARD N = 537
ACR20 viikolla 24	69,4 %	73,4 %
Painotettu ero (95 % CI)	-4,0 (-9,2, 1,2)	
ACR50 viikolla 24	47,0 %	48,6 %
Painotettu ero (95 % CI)	-1,8 (-7,5, 4,0)	
ACR70 viikolla 24	24,0 %	27,9 %
Painotettu ero (95 % CI)	-3,8 (-9,0, 1,3)	

TCZ = tosilitsumabi

a = Per Protocol -potilasjoukko

Tutkimuksessa SC-I mukana olleiden potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,6 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,7 tosilitsumabia laskimoon saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin kummassakin hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,5 yksikön lasku lähtötilanteesta (keskimääräinen paraneminen), ja yhtäläinen osuus potilaista tosilitsumabia ihon alle (38,4 %) ja laskimoon (36,9 %) saaneiden ryhmässä oli saavuttanut DAS28-indeksillä osoitetun kliinisen remission (DAS28 < 2,6).

Radiologinen hoitovaste

Radiologista hoitovastetta ihon alle annettuun tosilitsumabin arvioitiin kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa, monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelreumaa sairastavilla potilailla (SC-II). Tutkimuksessa SC-II arvioitiin keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista nivelreumaa sairastavia potilaita, joiden kliininen vaste senhetkiseen reumahoitoon, johon kuului yksi tai useampi DMARD, oli riittämätön ja joista noin 20 % ei ollut saanut riittävää vastetta yhdellä tai useammalla TNF-estäjällä. Potilaiden piti olla iältään > 18-vuotiaita ja sairastaa ACR-kriteerien mukaan diagnosoitua aktiivista nivelreumaa. Lisäksi heillä piti olla lähtötilanteessa vähintään 8 arkaa ja 6 turvonnutta niveltä. Tutkimuksessa SC-II satunnaistettiin 656 potilasta suhteessa 2:1 saamaan joko tosilitsumabia ihon alle annoksella 162 mg kerran kahdessa viikossa tai lumevalmistetta yhdistelmänä yhden tai useamman ei-biologisen DMARD-lääkkeen kanssa.

Tutkimuksessa SC-II niveltuhon estymistä arvioitiin radiologisesti ja se ilmaistiin mTSS-pisteiden (van der Heijde modified mean total Sharp score) muutoksena lähtötilanteesta. Viikolla 24 tosilitsumabia ihon alle saaneilla potilailla osoitettiin merkitsevästi vähemmän radiologista etenemistä verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin (keskimääräiset mTSS-pisteet 0,62 vs. 1,23, p = 0,0149 (van Elteren). Nämä tulokset ovat yhdenmukaiset tosilitsumabia laskimoon saaneilla potilailla todettujen tulosten kanssa.

Tutkimuksessa SC-II tosilitsumabia ihon alle kerran kahdessa viikossa saaneiden potilaiden ACR-vasteet viikolla 24 olivat ACR20 60,9 %, ACR50 39,8 % ja ACR70 19,7 %. Lumevalmistetta saaneiden ryhmässä vastaavat luvut olivat ACR20 31,5 %, ACR50 12,3 % ja ACR70 5,0 %. Potilaiden DAS28-indeksin keskiarvo tutkimuksen alkaessa oli 6,7 tosilitsumabia ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,6 lumevalmistetta saaneiden ryhmässä. Viikolla 24 havaittiin tosilitsumabia ihon alle saaneiden hoitohaarassa DAS28-indeksin merkitsevä 3,1 yksikön lasku lähtötilanteesta kun

lumevalmistetta saaneiden haarassa lasku oli 1,7 yksikköä. Tosilitsumabia ihon alle saaneiden haarassa 32,0 % potilaista saavutti DAS28 < 2,6 ja lumevalmistetta saaneiden haarassa osuus oli 4,0 %.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-I keskimäärin 0,6 yksikköä lähtötilanteesta tosilitsumabia ihon alle ja laskimoon saaneiden ryhmissä. Myös niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta $\geq 0,3$ yksikköä) oli yhtäläinen valmistetta ihon alle (65,2 %) ja laskimoon (67,4 %) saaneiden ryhmissä. Osuuksien painotettu ero oli -2,3 % (95 %:n CI -8,1, 3,4). SF-36-kyselyssä keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 24 psyykkisen osion pisteissä oli 6,22 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 6,54 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä. Myös fyysisen osion pisteet olivat samankaltaiset, 9,49 pistettä valmistetta ihon alle saaneiden ryhmässä ja 9,65 pistettä valmistetta laskimoon saaneiden ryhmässä.

Viikkoon 24 mennessä HAQ-DI laski tutkimuksessa SC-II huomattavasti enemmän potilailla, joita hoidettiin ihonalaisella tosilitsumabilla kerran kahdessa viikossa (0,4) verrattuna lumevalmistteella hoidettuihin potilaisiin (0,3). Niiden potilaiden osuus, joiden HAQ-DI:n tulos osoitti kliinisesti merkitsevää parannusta viikolla 24 (muutos lähtötilanteesta $\geq 0,3$ yksikköä) oli suurempi ryhmässä, joka sai ihonalaista tosilitsumabia kerran kahdessa viikossa (58 %) verrattuna lumevalmistetta saaneiden ryhmään (46,8 %). SF-36 elämänlaatumittarilla (keskimääräinen muutos psyykkisissä ja fyysisissä elämänlaadun osa-alueissa) saatu tulos oli huomattavasti parempi ryhmässä, joka sai ihonalaista tosilitsumabia (6,5 ja 5,3) kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (3,8 ja 2,9).

Ihonalainen annostelu

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat

Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa (WA28118) oli mukana iältään 1–17-vuotiaita yleisoireista lastenreumaa sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava tosilitsumabiannos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia: ≥ 30 kg:n painoiset potilaat (n = 26) saivat 162 mg Tyennea joka viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat (n = 25) saivat 162 mg Tyennea 10 päivän välein (n = 8) tai joka toinen viikko (n = 17) 52 viikon ajan. Näistä 51 potilaasta 26 (51 %) potilasta ei ollut saanut tosilitsumabia aiemmin ja 25 (49 %) potilasta oli saanut tosilitsumabia laskimoon ja siirtyi lähtötilanteesta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Eksploraatiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu tosilitsumabi paransi kaikkia eksploraatiivisia tehoa koskevia parametreja, mukaan lukien lastenreuman aktiivisuutta osoittavia pisteitä (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti kaikki eksploraatiiviset tehoa koskevat parametrit ennallaan koko hoitojakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja ≥ 30 kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta tosilitsumabihoidosta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Ihonalainen annostelu

Polyartriittia sairastavat lapsipotilaat

Kliininen teho

52 viikkoa kestäneessä avoimessa farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa ja turvallisuutta koskeneessa monikeskustutkimuksessa oli mukana iältään 1–17-vuotiaita aktiivista polyartriittia sairastavia lapsipotilaita. Tutkimuksessa määritettiin sopiva ihon alle annettava tosilitsumabiannos, jonka farmakokinetiikka ja farmakodynamiikka sekä turvallisuusprofiili ovat verrannolliset valmisteen laskimoon antoon nähden.

Tutkimukseen mukaan soveltuneet potilaat saivat painonmukaisia tosilitsumabiannoksia: ≥ 30 kg:n painoiset potilaat ($n = 25$) saivat 162 mg tosilitsumabia joka toinen viikko ja alle 30 kg:n painoiset potilaat ($n = 27$) saivat 162 mg tosilitsumabia joka kolmas viikko 52 viikon ajan. Näistä 52 potilaasta 37 (71 %) potilasta ei ollut saanut tosilitsumabia aiemmin ja 15 (29 %) potilasta oli saanut tosilitsumabia laskimoon ja siirtyi lähtötilanteessa ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Kun ihon alle annettavaa tosilitsumabia annetaan alle 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka kolmas viikko ja ≥ 30 kg:n painoisille potilaille 162 mg joka toinen viikko, tehoa ja turvallisuutta koskevat hoitotulokset ovat farmakokineettisen altistuksen ja farmakodynaamisten vasteiden perusteella samankaltaiset kuin lasten aktiivisen polyartriitin hoitoon hyväksytyllä laskimoon annettavalla tosilitsumabilla.

Eksploraatiiviset tehon tulokset osoittivat, että ihon alle annettu tosilitsumabi paransi lastenreuman aktiivisuutta osoittavien pisteiden (Juvenile Arthritis Disease Activity Score [JADAS]-71) mediaania potilailla, jotka eivät olleet saaneet tosilitsumabia aikaisemmin, ja piti JADAS-71-pisteiden mediaanin ennallaan koko hoitajakson ajan kummassakin painoryhmässä (alle 30 kg ja ≥ 30 kg) niillä potilailla, jotka siirtyivät laskimoon annetusta tosilitsumabihoidosta ihon alle annettavaan tosilitsumabihoitoon.

Ihonalainen annostelu *Jättisoluarteriitti*

Kliininen teho

Tosilitsumabin tehoa ja turvallisuutta jättisoluarteriitin hoidossa on tutkittu vaiheen III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (WA28119). Tutkimuksessa selvitettiin myös hoidon paremmuutta.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 251 vastadiagnosoitua tai relapsoitunutta potilasta. Potilaat satunnaistettiin neljään tutkimushaaraan. Tutkimus käsitti 52 viikon pituisen sokkoutetun jakson (osa 1), jota seurasi 104 viikon pituinen avoin jatkotutkimus (osa 2). Osassa 2 määritettiin tosilitsumabihoidon pitkäaikaisturvallisuutta ja tehon säilymistä 52 viikon tosilitsumabihoidon jälkeen sekä relapsien osuutta, mahdollista pidemmän tosilitsumabihoidon tarvetta ja tosilitsumabihoidon mahdollisia vaikutuksia steroidien pitkäaikaisen käytön vähentämiseen.

Tosilitsumabin kahta ihon alle annettavaa annostusta (162 mg joka viikko ja 162 mg joka toinen viikko) verrattiin kahteen erilliseen lumekontrolloituun ryhmään. Potilaat oli satunnaistettu eri ryhmiin suhteessa 2:1:1:1.

Kaikki potilaat saivat perushoitona glukokortikoideja (prednisonia). Kummassakin tosilitsumabiryhmässä ja toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 26 viikon aikana. Toisessa lumeryhmässä prednisonihoito lopetettiin asteittain ennakolta määritellysti 52 viikon aikana.

Glukokortikoidihoiton kesto oli seulontavaiheessa ja ennen tosilitsumabihoidon (tai lumehoidon) aloittamista samankaltainen kaikissa neljässä hoitoryhmissä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Kortikosteroidihoidon kesto tutkimuksen WA28119 seulonnan aikana

	Lume + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lume + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	Tosilitsumabi 162 mg s.c. kerran viikossa + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	Tosilitsumabi 162 mg s.c. joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
Kesto (vrk)				
Keskiarvo (keskihajonta)	35,7 (11,5)	36,3 (12,5)	35,6 (13,2)	37,4 (14,4)
Mediaani	42,0	41,0	41,0	42,0
Min – Max	6–63	12–82	1–87	9–87

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun tosilitsumabihoitoon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Tehon toissijaisena päätetapahtumana oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pitkäkestoisen remission viikolla 52, kun tosilitsumabihoitoon ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Myös tutkimuksen toissijainen päätetapahtuma saavutettiin (taulukko 4).

Hoidon tehoa tarkasteltaessa havaittiin, että tosilitsumabi oli tilastollisesti merkitsevästi lumevalmistettä parempi remission saavuttamisessa ilman steroidihoitoa viikolla 52, kun tosilitsumabin ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää verrattiin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumelääkkeen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään.

Pitkäkestoisen remission viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden prosentiosuudet esitetään taulukossa 4.

Toissijaiset päätetapahtumat

Arvioitaessa aikaa jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen havaittiin, että pahenemisvaiheen riski oli merkittävästi pienempi tosilitsumabia ihon alle viikoittain saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään sekä lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään. Riski oli samoin pienempi tosilitsumabia ihon alle joka toinen viikko saaneessa ryhmässä verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään saaneeseen ryhmään (merkitsevyydellä 0,01 verrattuna). Tosilitsumabiannos ihon alle viikoittain pienensi pahenemisvaiheen riskiä kliinisesti merkittävästi verrattuna lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmään myös potilailla, joilla oli tutkimukseen tullessaan relapsoitunut jättisoluarteriitti, samoin kuin potilailla, joilla sairaus oli äskettäin diagnosoitu (taulukko 4).

Kumulatiivinen glukokortikoidiannos

Kumulatiivinen prednisoniannos oli viikolla 52 huomattavasti pienempi kahdessa tosilitsumabia saaneessa ryhmässä verrattuna kahteen lumeryhmään (taulukko 3). Erillisessä analyysissä potilaista, jotka saivat jättisoluarteriitin äkillisen pahenemisvaiheen hoitoon prednisonia ensimmäisten 52 viikon aikana, kumulatiivinen prednisoniannos vaihteli huomattavasti. Pahenemisvaiheeseen hoitoa saaneiden potilaiden annosten mediaani oli tosilitsumabia viikoittain saaneilla potilailla 3129,75 mg ja tosilitsumabia joka toinen viikko saaneilla potilailla 3847 mg. Kumpikin on huomattavasti pienempi kuin lumevalmistettä ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä

(4023,5 mg) tai lumevalmistetta ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavaa prednisonihoitoa saaneessa ryhmässä (5389,5 mg).

Taulukko 4. Tutkimuksen WA28119 tehoa koskevat tulokset

	Lumevalmiste + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 50	Lumevalmiste + 52 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 51	Tosilitsumabi 162 mg ihon alle viikoittain + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 100	Tosilitsumabi 162 mg ihon alle joka toinen viikko + 26 viikon aikana asteittain lopetettava prednisonihoito N = 49
Ensisijainen päätetapahtuma				
***Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	42 %* (18,00, 66,00)	39,06 %* (12,46, 65,66)
Keskeinen toissijainen päätetapahtuma				
Pitkäkestoinen remissio (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52)				
Vasteen saaneita viikolla 52, n (%)	7 (14 %)	9 (17,6 %)	56 (56 %)	26 (53,1 %)
Osuuksien korjaamaton ero (99,5 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	38,3 5%* (17,89, 58,81)	35,41 %** (10,41 ,60,41)
Muut toissijaiset päätetapahtumat				
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 6) Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,23* (0,11, 0,46)	0,28** (0,12, 0,66)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52) Riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,39** (0,18, 0,82)	0,48 (0,20, 1,16)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste +26) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,23*** (0,09, 0,61)	0,42 (0,14, 1,28)

Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (relapsoituneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,36 (0,13, 1,00)	0,67 (0,21, 2,10)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 6) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,25*** (0,09, 0,70)	0,20*** (0,05, 0,76)
Aika jättisoluarteriitin ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen ¹ (äskettäin sairastuneet potilaat; tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52) riskisuhde (99 %:n luottamusväli)	N/A	N/A	0,44 (0,14, 1,32)	0,35 (0,09, 1,42)
<i>Kumulatiivinen glukokortikoidiannos (mg)</i>				
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 26 ²)	3296,00	N/A	1862,00*	1862,00*
mediaani viikolla 52 (tosilitsumabiryhmät vs lumevalmiste + 52 ²)	N/A	3817,50	1862,00*	1862,00*
Eksploratiiviset päätetapahtumat				
Vuotuistettu relapsoitumisluku, viikko 52 [§]	1,74	1,30	0,41	0,67
Keskiarvo (keskihajonta)	(2,18)	(1,84)	(0,78)	(1,10)

* p < 0,0001

** p < 0,005 (paremmuuden osoittavien ensisijaisten ja keskeisten toissijaisten testien merkitsevyyden raja-arvo)

*** deskriptiivinen p-arvo ≤ 0,005

**** **Sairauden pahenemisvaihe: jättisoluarteriitin toistuvia oireita ja löydöksiä ja/tai lasko ≥ 30 mm/h,** prednisoniannosta tarpeen suurentaa

Remissio: ei sairauden pahenemisvaihetta ja CRP normalisoitunut

Pitkäkestoinen remissio: remissio viikosta 12 viikkoon 52, potilaiden on noudatettava tutkimussuunnitelmassa määriteltyä prednisonihoidon asteittaista lopettamista

¹ analyysi kliinisen remission ja sairauden ensimmäisen pahenemisvaiheen välisestä ajasta (päivää)

² parametrittömien tietojen p-arvot määriteltiin Van Elterenin analyysillä

§ tilastollisia analyysejä ei ole tehty

N/A= ei oleellinen (Not applicable)

Elämänlaatua koskevat päätetapahtumat

Tutkimuksen (WA28119) SF-36-tuloksissa eriteltiin fyysisen (PCS) ja mentaalisen (MCS) osa-alueen yhdistelmäpisteet. Fyysisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli suurempi (osoittaa suurempaa paranemista) tosilitsumabia viikoittain ja joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 4,10; joka toinen viikko: 2,76) kuin kahdessa lumeryhmässä (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettu hoito: -0,28; lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettu hoito: -1,49), mutta vain vertailussa tosilitsumabin viikoittain ja 26 viikon aikana

asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneiden ryhmän (5,59, 99 %:n luottamusväli: 8,6, 10,32) välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä ero ($p = 0,0024$). Mentaalisen osa-alueen pisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 sekä tosilitsumabia viikoittain että joka toinen viikko saaneissa ryhmissä (viikoittain: 7,28; joka toinen viikko: 6,12) oli suurempi kuin lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (2,84) (mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä [viikoittain: $p = 0,0252$; joka toinen viikko: $p = 0,1468$]) ja samankaltainen kuin lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon yhdistelmää saaneissa ryhmässä (6,67).

Sairausten aktiivisuuden kokonaisarvio (Patient's Global Assessment) tehtiin 0–100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). VAS-asteikkoon perustuvan potilaan kokonaisarvion keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli pienempi (osoittaa suurempaa paranemista) tosilitsumabia viikoittain (-19,0) ja joka toinen viikko (-25,3) saaneissa ryhmissä kuin kummassakaan lumevalmistetta (lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -3,4, lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -7,2) saaneissa ryhmässä, mutta vain tosilitsumabia joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan prednisonihoidon kanssa saaneilla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä ero lumehoitoon verrattuna [lumevalmisteen ja 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän $p = 0,0059$, ja lumevalmisteen ja 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon yhdistelmän $p = 0,0081$].

FACIT-F-mittarin (FACIT-fatigue) muutosta lähtötilanteesta viikkoon 52 osoittavat indeksiluvut laskettiin kaikista ryhmistä. Indeksilukujen muutoksen keskiarvot (keskihajonta) olivat seuraavat: tosilitsumabi viikoittain ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 5,61 (10,115); tosilitsumabi joka toinen viikko ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 1,81 (8,836); lumevalmiste ja 26 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: 0,26 (10,702); ja lumevalmiste ja 52 viikon aikana asteittain lopetettava hoito: -1,63 (6,753).

EQ-5D-mittarin indeksiluvun muutos lähtötilanteesta viikkoon 52 oli tosilitsumabia viikoittain yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,10 (0,198), tosilitsumabia joka toinen viikko yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,05 (0,215), lumevalmistetta yhdistelmänä 26 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla 0,07 (0,293) sekä lumevalmistetta yhdistelmänä 52 viikon aikana asteittain lopetettavan hoidon kanssa saaneilla -0,02 [0,159].

Sekä FACIT-F- että EQ-5D-mittarin suurempi indeksiluku osoittaa tilan paranemista.

Laskimonsisäinen annostelu Nivelreuma

Kliininen teho

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 aristavaa 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-estäjä ei ollut tuonut riittävää hoitovastetta tai jotka eivät sietäneet näitä lääkkeitä. Hoito TNF-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 5). 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. Vielä keskeneräisissä avoimissa jatkotutkimuksissa 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-vasteiden 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 5. 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 %						
ACR 50										
24	44 %**	33 %	32 %***	10 %	44 %** *	11 %	38 %***	9 %	29 %***	4 %
52			36 %***	10 %						
ACR 70										
24	28 %**	15 %	13 %***	2 %	22 %** *	2 %	21 %***	3 %	12 %**	1 %
52			20 %***	4 %						

TCZ

- 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 6).

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 6. 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 lumevalmisteeseen + MTX:n yhdistelmään.

**

- $p \leq 0,005$, kun tosilitsumabia verrattiin lumevalmisteeseen + 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 niveltuhon etenemistä.

Terveystilaa ja elämänlaatua kuvaavat tulokset

Raportit tosilitsumabihoitoa saaneilta potilailta 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 jopa 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 riittävästi 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.

Tosilitsumabihoiton osoitettiin olevan adalimumabia tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi tautiaktiivisuuden hallinnassa sekä ensisijaisen päätetapahtuman osalta (DAS28-indeksin muutos lähtötilanteesta viikolle 24) että kaikkien toissijaisten päätetapahtumien osalta (taulukko 7).

Taulukko 7. 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

^ap-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 menetelmä

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).

5.2 Farmakokinetiikka

Tosilitsumabin farmakokinetiikalle tyypillistä on epälineaarinen eliminaatio, joka on lineaarisen puhdistuman ja Michaelis-Mentenin eliminaation yhdistelmä. Tosilitsumabin eliminaation epälineaarinen osuus johtaa altistuksen lisääntymiseen enemmän kuin suhteessa annokseen. Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muutu ajan mittaan. Koska kokonaispuhdistuma on riippuvainen tosilitsumabin pitoisuudesta seerumissa, myös tosilitsumabin puoliintumisaika on pitoisuudesta riippuvainen ja vaihtelee seerumissa olevan pitoisuuden mukaan. Minkään tähän mennessä testatun potilasjoukon populaatiofarmakokineettiset analyysit eivät osoita, että näennäisen puhdistuman ja vasta-aineiden esiintymisen lääkkeelle välillä olisi suhde.

Nivelreuma

Laskimonsisäinen annostelu

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 \cdot μ g/ml, minimipitoisuus (C_{\min}) = $15,9 \pm 13,1$ μ g/ml ja maksimipitoisuus (C_{\max}) = $182 \pm 50,4$ μ 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 epälineaarista puhdistumasta alhaisilla pitoisuustasoilla. C_{\max} -arvon osalta vakaa tila saavutettiin ensimmäisen annoksen jälkeen, AUC:n 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 $50\,000 \pm 16\,800$ μ g \cdot h/ml, C_{\min} -arvo $24,4 \pm 17,5$ μ g/ml, ja C_{\max} -arvo $226 \pm 50,3$ μ g/ml. Arvot ovat korkeammat kuin edellä analysoidun potilaspopulaation keskimääräiset arvot (ts. kaikki painoryhmät). Tosilitsumabin annosvasteikäyrä 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).

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuva, ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 9,5 ml/h. Pitoisuudesta riippuva epälineaarinen puhdistuma on ratkaisevassa asemassa, kun tosilitsumabipitoisuus on alhainen. Tosilitsumabipitoisuuden suurentuessa epälineaarinen puhdistumareitti kyllästyy, minkä jälkeen puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman perusteella.

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.

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.

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokinetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 3 552 nivelreumapotilaan tietokannasta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 162 mg ihon alle viikoittain, 162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa tai 4 mg/kg tai 8 mg/kg laskimoon neljän viikon välein 24 viikon ajan.

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit eivät muuttuneet ajan myötä. Viikoittain annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä tosilitsumabin vakaan tilan AUC_{1 viikon}-arvo (odotettu keskiarvo ± SD) oli 7 970 ± 3 432 µg•h/ml, C_{min}-arvo oli 43,0 ± 19,8 µg/ml ja C_{max}-arvo oli 49,8 ± 21,0 µg/ml. Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 6,32, C_{min}-arvon osalta 6,30 ja C_{max}-arvon osalta 5,27. AUC-, C_{min}- ja C_{max}-arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen.

Kerran kahdessa viikossa annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä tosilitsumabin vakaan tilan AUC_{2 viikon}-arvo (odotettu keskiarvo ± SD) oli 3 430 ± 2 660 µg•h/ml, C_{min}-arvo oli 5,7 ± 6,8 µg/ml ja C_{max}-arvo oli 13,2 ± 8,8 µg/ml. Kumulaatiosuhde oli AUC-arvon osalta 2,67, C_{min}-arvon osalta 6,02 ja C_{max}-arvon osalta 2,12. AUC- ja C_{min}-arvojen vakaa tila saavutettiin 12 viikon jälkeen ja C_{max}-arvon vakaa tila 10 viikon jälkeen.

Imeytyminen

Ihon alle annostellun tosilitsumabin t_{max}-arvo (huippupitoisuuden ajankohta) nivelreumapotilailla oli noin 2,8 vuorokautta. Ihon alle annosteltavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 79 %.

Eliminaatio

Nivelreumapotilailla tosilitsumabin pitoisuusriippuvainen puoliintumisaika vakaassa tilassa oli enintään 12 vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg viikossa ihon alle ja enintään viisi vuorokautta potilailla, jotka saivat tosilitsumabia 162 mg kerran kahdessa viikossa.

Yleisireista lastenreumaa sairastavat potilaat

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 140 yleisireista lastenreumaa sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 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).

Ihon alle annetun tosilitsumabin altistuksesta yleisireista lastenreumaa sairastaville alle 2-vuotiaille ja alle 10 kg:n painaville lapsipotilaille on vähän tietoja.

Yleisireista lastenreumaa sairastavien potilaiden painon on oltava vähintään 10 kg, jotta heille voidaan antaa tosilitsumabihoitoa ihon alle (ks. kohta 4.2).

Taulukko 8. Yleisireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitut vakaan tilan keskiarvot ± keskihajonnat

Tyynen farmakokineettiset parametrit	162 mg joka viikko ≥ 30 kg	162 mg joka 2. viikko alle 30 kg
C _{max} (µg/ml)	99,8 ± 46,2	134 ± 58,6
C _{min} (µg/ml)	79,2 ± 35,6	65,9 ± 31,3
C _{mean} (µg/ml)	91,3 ± 40,4	101 ± 43,2
Kumuloitumisen C _{max}	3,66	1,88
Kumuloitumisen C _{min}	4,39	3,21
Kumuloitumisen C _{mean} tai AUC _τ *	4,28	2,27

*τ = kaksi hoito-ohjelmaa: kerran viikossa ja joka toinen viikko ihon alle

Noin 90 % potilaista saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen annosten 162 mg kerran viikossa ja joka toinen viikko yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

Imeytyminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitetun lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 95 %.

Jakautuminen

Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,87 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,14 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,01 l.

Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli yleisoireista lastenreumaa sairastavilla lapsipotilailla 5,7 ml/h. Yleisoireista lastenreumaa sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ on antovälin aikana vakaassa tilassa enintään 14 vuorokautta riippumatta siitä, annetaanko annos 162 mg kerran viikossa vai joka toinen viikko.

Polyartriitti

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikka määritettiin populaatiofarmakokineettisellä analyysillä 237 polyartriittia sairastavan potilaan potilasjoukosta. Potilaat olivat saaneet tosilitsumabia 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), 162 mg ihon alle joka kolmas viikko (< 30 kg painavat potilaat)

Taulukko 9. Polyartriittia sairastaville lapsipotilaille ihon alle annetun hoidon farmakokineettisten parametrien ennakoitut vakaan tilan keskiarvot \pm keskihajonnat

Tyynen farmakokineettiset parametrit	162 mg joka 2. viikko ≥ 30 kg	162 mg joka 3. viikko alle 30 kg
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	29,4 \pm 13,5	75,5 \pm 24,1
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	11,8 \pm 7,08	18,4 \pm 12,9
C_{avg} ($\mu\text{g/ml}$)	21,7 \pm 10,4	45,5 \pm 19,8
Kumuloitumisen C_{\max}	1,72	1,32
Kumuloitumisen C_{\min}	3,58	2,08
Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ} *	2,04	1,46

* τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka 2. viikko tai joka 3. viikko ihon alle

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. Noin 90 % potilaista kummassakin ryhmässä (antotiheys joka toinen viikko ja joka kolmas viikko) saavutti vakaan tilan ihon alle annettujen 162 mg:n annosten yhteydessä viikkoon 12 mennessä.

Imeytyminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettuna imeytymisen puoliintumisaika oli noin 2 vuorokautta ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annettavaksi tarkoitetun lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 96 %.

Jakautuminen

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden keskusjakautumistilavuus oli 1,97 l ja ääreisjakautumistilavuus oli 2,03 l, joten vakaan tilan jakautumistilavuus oli 4,0 l.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi polyartriittia sairastavista lapsipotilaista osoitti, että kehon koko vaikuttaa lineaariseen puhdistumaan ja siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukko 9).

Polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden ihon alle annetun tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ on antovälin aikana vakaassa tilassa < 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 10 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kolmessa viikossa) ja ≥ 30 kg:n painoisilla potilailla enintään 7 vuorokautta (162 mg ihon alle kerran kahdessa viikossa). Laskimoon annettu tosilitsumabi poistuu verenkierrosta kaksivaiheisesti. Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarista puhdistumaa arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja se oli 6,25 ml/h. Pienten tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä pitoisuudesta riippuvaisella epälinearisella puhdistumalla on suuri merkitys. Kun epälineaarinen puhdistumareitti on suurempien tosilitsumabipitoisuuksien yhteydessä saturoitunut, puhdistuma määräytyy pääasiassa lineaarisen puhdistuman mukaan.

Jätisoluarteriitti

Ihonalainen annostelu

Tosilitsumabin farmakokineetiikkaa jätisoluarteriittia sairastavilla potilailla selvitettiin analysoitavasta tietueesta populaatiofarmakokineettisen mallin avulla. Tietueessa oli mukana 149 jätisoluarteriittipotilasta, jotka saivat hoitona 162 mg ihon alle viikoittain tai 162 mg ihon alle joka toinen viikko. Kehitetyn mallin rakenne oli sama kuin aiemmin nivelreumapotilaiden tietojen perusteella kehitetty farmakokineettinen malli (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Jätisoluarteriittipotilaiden ihon alle annostelun jälkeisen vakaan tilan ennustettujen farmakokineettisten parametrien keskiarvot \pm keskihajonta

Tosilitsumabin farmakokineettiset parametrit	Ihonalainen annostelu	
	162 mg joka toinen viikko	162 mg viikoittain
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	19,3 \pm 12,8	73 \pm 30,4
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	11,1 \pm 10,3	68,1 \pm 29,5
C_{mean} ($\mu\text{g/ml}$)	16,2 \pm 11,8	71,3 \pm 30,1
Kumuloitumisen C_{max}	2,18	8,88
Kumuloitumisen C_{trough}	5,61	9,59
Kumuloitumisen C_{mean} tai AUC_{τ} *	2,81	10,91

* τ = kaksi hoito-ohjelmaa: joka toinen viikko tai kerran viikossa ihon alle

Tosilitsumabin viikoittaisten annosten vakaan tilan profiili oli lähes tasainen, sillä pienimpien pitoisuuksien ja huippupitoisuuksien välillä oli vain hyvin pientä vaihtelua, kun taas tosilitsumabin joka toinen viikko annettujen annosten yhteydessä todettiin huomattavaa vaihtelua. Noin 90 % vakaasta tilasta (AUC_{τ}) saavutettiin joka toinen viikko tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 14 mennessä ja viikoittain tapahtuneen annostelun yhteydessä viikkoon 17 mennessä.

Farmakokineetiikkaa koskevien tämänhetkisten tietojen perusteella tosilitsumabin vakaan tilan pienen pitoisuus on tässä potilasjoukossa 50 % suurempi verrattuna nivelreumapotilaista saadussa laajassa tietoaaineistossa oleviin keskimääräisiin pitoisuuksiin. Näiden erojen syitä ei tiedetä.

Farmakokineettisiin eroihin ei liity merkittäviä eroja farmakodynaamisissa parametreissa, joten niiden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Jättisoluarteriittipotilailla huomattiin suurempi altistuminen niillä potilailla, jotka painavat vähemmän. Annoksella 162 mg kerran viikossa, vakaan tilan C_{avg} oli 51 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Annoksella 162 mg joka toinen viikko, vakaan tilan C_{avg} oli 129 % korkeampi potilailla, joiden paino oli alle 60 kg, verrattuna potilaisiin, joiden paino oli 60–100 kg. Yli 100 kg painavista potilaista on vain vähän tietoa ($n = 7$).

Imeytyminen

Jättisoluarteriittia sairastavien potilaiden ihon alle annettuna imeytymisen $t_{1/2}$ oli noin 4 vuorokautta. Ihon alle annettavan lääkemuodon biologinen hyötyosuus oli 0,8. T_{max} -arvojen mediaani oli tosilitsumabin viikoittaisen annon jälkeen 3 vuorokautta ja tosilitsumabiannoksen joka toinen viikko annon jälkeen 4,5 vuorokautta.

Jakautuminen

Jättisoluarteriittipotilaiden keskustilan jakautumistilavuus oli 4,09 l, ääreistilan jakautumistilavuus oli 3,37 l, jolloin vakaan tilan jakautumistilavuudeksi saadaan 7,46 l.

Eliminaatio

Tosilitsumabin kokonaispuhdistuma oli pitoisuudesta riippuvainen ja se on lineaarisen puhdistuman ja epälineaarisen puhdistuman summa. Lineaarinen puhdistuma arvioitiin populaatiofarmakokineettisen analyysin parametrina, ja jättisoluarteriittipotilailla se oli 6,7 ml/h.

Jättisoluarteriittipotilailla tosilitsumabin efektiivinen $t_{1/2}$ vaihteli vakaassa tilassa 162 mg:n annosten viikoittaisen annon yhteydessä 18,3 vuorokaudesta 18,9 vuorokauteen ja 162 mg:n annosten joka toinen viikko annon yhteydessä 4,2 vuorokaudesta 7,9 vuorokauteen. Kun pitoisuus seerumissa on suuri ja tosilitsumabin kokonaispuhdistumassa vallitsevana on lineaarinen puhdistuma, noin 32 vuorokauden efektiivinen $t_{1/2}$ perustui potilasjoukon parametrien estimaatteihin.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty. Useimmilla nivelreumaa ja jättisoluarteriittia koskevien tutkimusten populaatiofarmakokineettisessä analyysissä mukana olleilla potilailla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta. Lievä munuaisten vajaatoiminta (Cockcroft-Gaultin kaavaan perustuva laskennallinen kreatiniinipuhdistuma) ei vaikuttanut tosilitsumabin farmakokinetiikkaan.

Jättisoluarteriittia koskeneeseen tutkimukseen osallistuneista potilaista noin kolmanneksella oli lähtötilanteessa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 30–59 ml/min). Sen ei todettu vaikuttavan näiden potilaiden altistukseen tosilitsumabille.

Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Varsinaista tutkimusta maksan vajaatoiminnan vaikutuksesta tosilitsumabin farmakokinetiikkaan ei ole tehty.

Ikä, sukupuoli ja etninen tausta

Nivelreuma- ja jättisoluarteriittipotilaiden populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, etteivät ikä, sukupuoli ja etninen tausta vaikuttaneet tosilitsumabin farmakokinetiikkaan.

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavien lapsipotilaiden populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset vahvistivat, että kehon koko on ainoa kovariaatti, joka vaikuttaa oleellisesti tosilitsumabin farmakokinetiikkaan, eliminaatio ja imeytyminen mukaan lukien. Siksi painoon perustuvaa annostusta tulisi harkita (ks. taulukot 8 ja 9).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

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

Käytettävissä olevat ei-kliiniset tiedot eivät viittaa hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin tosilitsumabihoiton aikana. Jaavanmakakeilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa ei havaittu endokriinisesti aktiivisiin elimiin eikä lisääntymiselimiin kohdistuneita vaikutuksia. Lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu myöskään IL-6-defisienteillä hiirillä. Tyennella 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 lisääntyntä toksisuutta nuorilla hiirillä. Häiriöitä ei havaittu etenäkään luuston kehityksessä, immunitetissä eikä seksuaalisessa kypsymisessä.

Tosilitsumabin non-kliininen turvallisuusprofiili cynomolgus-apinoilla ei viittaa siihen, että laskimonsisäisen ja ihonalaisen antoreitin välillä olisi eroa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-arginiini
L-histidiini
L-maitohappo
Natriumkloridi
Polysorbaatti 80
Kloorivetyhappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetyt kynät ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäinen esitäytetty kynä voidaan säilyttää korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivän ajan. Esitäytetty kynä on suojattava valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän kuluessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyenne 162 mg esitäytetty kynä sisältää 0,9 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula. Neulassa on lateksiton neulansuojus ja mäntätulppa (bromobutyylilumi).

Pakkauskoot: 1 ja 4 esitäytettyä kynää. 12 (3 x 4) esitäytetyn kynän monipakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tyenne on pakattu kertakäyttöön tarkoitettuun esitäytettyyn kynään. Kun esitäytetty kynä on otettu jääkaapista, esitäytetyn kynän on annettava lämmetä huoneenlämpöiseksi 45 minuutin ajan ennen Tyenne-injektion antamista. Kynää ei saa ravistaa.

Injektion antaminen on aloitettava heti kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääke ei kuivu ja tuki neulaa. Jos esitäytettyä kynää ei käytetä heti kun suojakorkki on poistettu, kynä on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitäytetty kynä.

Jos oranssi männänvarsi ei liiku aktivointipainikkeen painamisen jälkeen, sinun on laitettava esitäytetty kynä pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan. **Älä** yritä käyttää esitäytettyä ruiskua uudelleen. Älä ota uutta pistosta uudella esitäytetyllä kynällä. Soita terveydenhuollon ammattilaiselle ja kysy neuvoa.

Älä käytä kynää, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai hieman kellertävää tai jos esitäytetyn kynän jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Kattavat ohjeet Tyennen esitäytetyn kynän käyttämiseen on esitetty pakkausselosteessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.9.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse
368055 Graz
Itävalta

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne on toimitettava samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on annettava käyttöaiheita nivelreumaa, yleisoireista lastenreumaa, polyartriittia ja jättisoluarteriittia käsittävän koulutuspaketin kaikille lääkäreille, joiden oletetaan määräävän Tyenne-valmistetta. Koulutuspaketin pitää sisältää seuraavat materiaalit:

- Lääkärin tietopaketti
- Hoitajan tietopaketti
- Potilaan tietopaketti

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

Lääkärin tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Viittaus valmisteyhteenvedon (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Annoksen laskeminen (nivelreumapotilaille (RA), 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 hoidon 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, jättisoluarteriitin, lasten aktiivisen 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 muutossuosituksot transaminaasiarvojen perusteella, mukaan lukien tosilitsumabihoitoon lopettamista, ovat linjassa valmisteyhteenvedon kohdan 4.2 kanssa.
- Gastrointestinaalisten perforaatioiden riski, varsinkin potilailla, joilla on aikaisemmin todettu divertikuliittia 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.

Hoitajan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Hoitovirheiden ja injektioon/infuusioon liittyvien reaktioiden estäminen
- Injektion / infuusion valmistelu
- Infuusionopeus
- Potilaan seuranta injektioon/infuusioon liittyvien reaktioiden varalta
- Ohjeet vakavien haittavaikutusten raportoimiseen

Potilaan tietopaketin tulee sisältää seuraavat osiot:

- Pakkauseloste (jossa käyttöohjeet ihon alaiseen annosteluun) (esim. linkki EMAn verkkosivuille)
- Potilaskortti
- jossa on tietoa riskistä sairastua infektioiden. Infektiot voivat kehittyä vakaviksi, ellei niitä hoideta. Myös aiemmin sairastetut infektiot voivat palata.
- jossa on tietoa Tyenneä käyttävien potilaiden riskistä kehittää divertikuliitin pahenemiseen liittyviä oireita. Oireet voivat muuttua vakaviksi, ellei niitä hoideta.
- jossa on tietoa Tyenneä 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

INJEKTIOPULLO KOTELO (BLUE BOX)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyenne 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

80 mg/4 ml
1 injektiopullo à 4 ml

200 mg/10 ml
1 injektiopullo à 10 ml

400 mg/20 ml
1 injektiopullo à 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulisi 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1754/001

EU/1/23/1754/003

EU/1/23/1754/005

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLO KOTELO (BLUE BOX) - Monipakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
80 mg/4 ml
Monipakkaus: 4 x (4 x 1) injektiopulloa à 4 ml

200 mg/10 ml
Monipakkaus: 4 x (4 x 1) injektiopulloa à 10 ml

400 mg/20 ml
Monipakkaus: 4 x (4 x 1) injektiopulloa à 20 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulisi 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**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/006

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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLO KOTELO (EI BLUE BOXIA) - Monipakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 20 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 80 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 200 mg tosilitsumabia.
Yksi injektiopullo sisältää 400 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

80 mg/4 ml

1 injektiopullo à 4 ml. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

200 mg/10 ml

1 injektiopullo à 10 ml. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

400 mg/20 ml

1 injektiopullo à 20 ml. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimonsisäiseen infuusioon laimentamisen jälkeen.
Laimennettu valmiste tulisi 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

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1754/002

EU/1/23/1754/004

EU/1/23/1754/006

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)

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

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

80 mg/4 ml
200 mg/10 ml
400 mg/20 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETTY RUISKU KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitäytetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

1 esitäytetty ruisku

4 esitäytettyä ruiskua

12 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

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.

Esitäytetty ruisku voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokautta enintään 25 °C:ssa.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tyenne 162 mg

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
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tyenne 162 mg injektio
tosilitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

162 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO (BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä

1 esitäytetty kynä

4 esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

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.

Esitäytetty kynä voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokautta enintään 25 °C:ssa.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tyenne 162 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO (BLUE BOX) – Monipakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
Monipakkaus: 12 (3 x 4) esitäytettyä kynää.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
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.
Esitäytetty kynä voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokautta enintään 25 °C:ssa.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1754/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tyenne 162 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELO (EI BLUE BOXIA) – Monipakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
tosilitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 esitäytetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia

3. LUETTELO APUAINEISTA

L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, E507 ja/tai E524,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä.
4 esitäytettyä kynää. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
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.
Esitäytetty kynä voidaan säilyttää korkeintaan 14 vuorokautta enintään 25 °C:ssa.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1754/012

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tyenne 162 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ESITÄYTETYN KYNÄN LEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä
tosilitsumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

s.c.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tyenne 162 mg injektio
tosilitsumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖNÄ

162 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tyenne 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 Tyenne-hoitoa ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Tyenne on ja mihin sitä käytetään

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

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

- **Tyenneä käytetään aikuisille ja 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille** vaikea-asteisen tai hengenvaarallisen **sytokiiniinien vapautumisoireyhtymän** hoitoon. Sytokiiniinien vapautumisoireyhtymä on tiettyjen syöpätyyppien hoitoon käytettävästä CAR-T-soluhoidosta (kimeeristä antigeenireseptoria ilmentävistä T-soluhoidoista) aiheutuva haittavaikutus.
- **Tyenneä käytetään** koronavirustaudin 2019 (covid-19) hoitoon **aikuisille**, jotka saavat systeemistä kortikosteroidihoitoa ja tarvitsevat lisähappea tai hengityskonehoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Tyenneä

Tyenneä ei saa antaa

- 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 Tyenneä.

- **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. Tyenne 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 Tyenne-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 Tyenne-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 Tyenne-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 rokotussuositusten mukaisesti ennen Tyenne-hoidon aloittamista, paitsi jos tarvitaan kiireellistä hoitoa. Tietynä rokotteita ei pidä antaa Tyenne hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko Tyenne-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonnut kolesterolisot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata Tyenne-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 Tyenne-hoidon aloittamista ja hoidon aikana alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Tyenneä ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

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

Muut lääkevalmisteet ja Tyenne

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. Tyenne voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

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

Rokotusten osalta katso edellä oleva varoituksia koskeva jakso.

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

Raskaus ja imetys

Tyenneä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Lopeta imettäminen, jos sinulle suunnitellaan Tyennen antamista ja keskustele asiasta lääkärin kanssa. Odota viimeisen hoitokerran jälkeen vähintään 3 kuukautta ennen kuin aloitat imettämisen. Ei tiedetä, erittykö Tyenne 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 autoa tai käytä koneita.

Tyenne sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,24 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa) jokaisessa millilitrassa. Tämä vastaa 0,012 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tyenne laimennetaan kuitenkin 9 mg/ml (0,9 %) tai 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusionesteeseen. Tämä on otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat suolarajoitettua ruokavaliota.

3. Miten Tyenneä käytetään

Tämä lääke on lääkärin määräämä reseptilääke.

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

Aikuiset nivelreumapotilaat

Aikuisten tavallinen Tyenne-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.

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

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

Tavanomainen Tyenne-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.

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

Polyartriittipotilaat (iältään 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Tavanomainen Tyenne-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.

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

Potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä

Tavanomainen Tyenne-annos on 8 mg painokiloa (mg/kg) kohti, jos painat vähintään 30 kg.

Annos on 12 mg painokiloa (mg/kg) kohti, jos painat alle 30 kg.

Tyenne voidaan antaa yksinään tai yhdistelmänä kortikosteroidien kanssa.

Potilaat, joilla on koronavirustauti (COVID-19)

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

Jos sinulle annetaan enemmän Tyenneä kuin pitäisi

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

Jos sinulta jää Tyenne-annos saamatta

Tyenne-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 Tyenne-hoidon

Älä lopeta Tyennen 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 kolmen (3) kuukauden jälkeenkin viimeisestä Tyenne-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 pyöräytyminen
- 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

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

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

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Näitä 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 haittavaikutuksia:

Näitä 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 bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

Melko harvinaisia hättavaikutuksia:

Näitä 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 hättavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

Hyvin harvinaisia hättavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta

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

Yleisireista lastenreumaa sairastavat lapsipotilaat

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

Polyartriittia sairastavat potilaat

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

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Työnnön säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

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

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tyenne 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 L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524), injektionesteisiin käytettävä vesi. Natriumin osalta katso edellä kohta 2 "Tyenne sisältää natriumia".

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Tyenne on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Konsentraatti on kirkas ja väritön tai vaaleankeltainen liuos.

Tyenne on pakattu injektiopulloihin, joissa on 4 ml, 10 ml tai 20 ml infuusiokonsentraattia. Pakkaus sisältää yhden injektiopullon ja monipakkaus sisältää 4 (4 x 1) injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://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 ja väritöntä tai vaaleankeltaista, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Käytä steriiliä neulaa ja ruiskua Tyennen käyttökuntoon saattamista varten.

Aikuiset nivelreuma- ja COVID-19-potilaat sekä potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 100 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 pediatrialle potilaille

Yleisoireista lastenreumaa ja polyartriittia sairastavat potilaat ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (≥ 30 kg)

Vedä aseptisissä olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 100 ml:n

infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 ja potilaat, joilla on sytokiinien vapautumisoireyhtymä (< 30 kg)

Vedä aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45 prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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 aseptisissa olosuhteissa ruiskuun steriiliä, pyrogeenitonta 0,9-prosenttista (9 mg/ml) tai 0,45-prosenttista (4,5 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteisiin tarkoitettua liuosta 50 ml:n infuusiopussista. Määrän tulee vastata potilaan annosta varten tarvittavaa tilavuutta Tyenne-konsentraattia. Tarvittava määrä Tyenne-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.

Tyenne on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa 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 aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeää tietoa turvallisuudesta, mikä sinun on hyvä tietää, ennen Tyenne-hoitoa ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tyenne on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tyennea
3. Miten Tyennea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tyennen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tyenne on ja mihin sitä käytetään

Tyennen vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu elävissä soluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6 sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. Tyennea käytetään:

- **kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoidossa aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta. Nivelreuma on autoimmuunisairaus.
- **vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.

Tyenne lievittää nivelreuman oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. Tyennen on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

Tyenne-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatiksi kutsutun toisen nivelreumalääkkeen kanssa. Tyennea voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.

- **jättisoluarteriitiksi kutsutun valtimosairauden hoitoon aikuispotilaille**. Jättisoluarteriitti johtuu kehon suurimpien valtimoiden, etenkin verta päähän ja kaulaan kuljettavien valtimoiden, tulehduksesta. Oireita voivat olla päänsärky, väsymys ja leukakipu. Seurauksia voivat olla aivohalvaus ja sokeutuminen.

Tyenne voi lievittää pään, kaulan ja käsivarsien valtimoiden ja laskimoiden kipua ja turvotusta.

Jättisoluarteriittia hoidetaan usein steroideiksi kutsutuilla lääkkeillä. Ne tavallisesti tehoavat, mutta suurina annoksina käytettyinä niillä voi olla haittavaikutuksia. Steroidiannoksen pienentäminen voi myös johtaa jättisoluarteriitin voimakkaaseen pahenemiseen. Tyennen lisääminen hoitoon tarkoittaa, että steroideja voidaan käyttää lyhyemmän aikaa, ja jättisoluarteriitti pysyy silti hallinnassa.

- **1-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** Yleisoireinen lastenreuma on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa.

Tyennea annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen polyartriitin hoitoon.** Polyartriitti on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä.

Tyennea annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tyennea

Älä käytä Tyennea

- jos olet tai hoitamasi lapsipotilas on allerginen tosilitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla tai huollettavanasi olevalla lapsella on aktiivinen vaikea infektio.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Älä käytä Tyennea.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tyennea.

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien, kielen tai kasvojen turvotusta tai ihon kutinaa, nokkosihottumaa tai ihottumaa lääkkeen pistämisen (injektion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on esiintynyt allergisen reaktion oireita Tyennen pistämisen jälkeen, älä pistä seuraavaa annosta ennen kuin olet kertonut asiasta lääkärille JA lääkäri on kehottanut sinua ottamaan seuraavan annoksen.
- Jos sinulla on mikä tahansa **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro välittömästi lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. Tyenne 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 Tyenne-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion Tyenne-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 Tyenne-hoidon aloittamista.
- Kerro lääkärille, **jos potilas on hiljattain rokotettu** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen Tyenne-hoidon aloittamista. Tietynnyppisiä rokotteita ei pidä antaa Tyenne-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko Tyenne-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonneet kolesterolitasot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata Tyenne-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 Tyenne-hoidon aloittamista alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Tyenne esitetyä ruiskua ei suositella alle 1-vuotiaille potilaille. Tyenne-hoitoa ei saa antaa aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille, joiden paino on alle 10 kg.

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

Muut lääkevalmisteet ja Tyenne

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tyenne voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

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

Rokotuksiin liittyen, katso Varoitukset-osio yllä.

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia Tyennea ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättiluvarteriitin hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Tyennea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tyenne sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,9 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tyenneä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon määrää ja aloittaa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Aikuiset, joilla nivelreuma tai jättisoluarteriitti

Suositteltu annos

Annostus **aikuisille nivelreuman tai jättisoluarteriitin** hoitoon on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran viikossa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat lapset ja nuoret (1-vuotiaat ja vanhemmat)

Tavanomainen Tyenne-annos riippuu potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran kahdessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran viikossa.

Polyartriittia sairastavat lapset ja nuoret (2-vuotiaat ja vanhemmat)

Tavanomainen Tyenne-annos riippuu potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran kolmessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitäytetyn ruiskun sisältö) kerran kahdessa viikossa.

Tyenne annetaan pistoksena ihon alle (*ihonalaisesti*). Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa antaa Tyenne-pistoksen sinulle hoidon alussa. Lääkäri voi kuitenkin päättää, että voit itse pistää Tyennen. Tällöin sinulle neuvotaan, miten Tyenne pistetään. Jos potilas, esim. lapsi, ei voi pistää Tyenne-pistosta itse, vanhemmat ja potilasta hoitavat henkilöt saavat opastusta lääkkeen pistämiseen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itsellesi tai hoidossasi olevalle lapselle. Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen pistämiseen löydät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos otat enemmän Tyenneä kuin pitäisi

On epätodennäköistä, että saisit lääkettä liikaa, koska Tyenneä otetaan yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä määrä. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavan aikuisen tai yleisoireista lastenreumaa sairastavan lapsen tai nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu

On erittäin tärkeää käyttää Tyennea juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos huomaat 7 päivän kuluessa viikoittaisen annoksen unohtuneen, ota annos hoito-ohjelman mukaisena seuraavana lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat 7 päivän kuluessa kerran kahdessa viikossa otettavan annoksen unohtuneen, pistä annos heti sen muistaessasi, ja ota seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat vasta myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa annoksen unohtuneen tai jos et ole varma, milloin Tyenne pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

Jos polyartriittia sairastavan lapsen tai nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu

On erittäin tärkeää käyttää Tyennea juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos annoksen unohtuminen huomataan 7 päivän kuluessa, pistä annos heti sen muistaessasi ja seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos annoksen unohtuminen huomataan myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa tai jos et ole varma, milloin Tyenne pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

Jos lopetat Tyenne-hoidon

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin.

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

Allergiset reaktiot pistoksen aikana tai pistoksen jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyörörytys
- 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

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

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

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Näitä 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)
- pistoskohdan reaktiot.

Yleisiä haittavaikutuksia:

Näitä 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 bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Näitä 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 haittavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta

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

Haittavaikutukset yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Haittavaikutukset ovat yleisoreista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samankaltaisia kuin aikuisilla. Joitakin haittavaikutuksia esiintyy lapsilla ja nuorilla useammin: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja vähentynyt veren valkosolumäärä.

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.

5. Tyennen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Pidä esitätetyt ruiskut ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun esitätetty ruisku on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa. Esitätetty ruisku on suojattava valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän kuluessa.

Älä käytä ruiskua, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai kellertävää tai jos esitätetyn ruiskun jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Ruiskua ei saa ravistaa.

Pistäminen on aloitettava heti kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääkkeen kuivuminen ja neulan tukkeutuminen voidaan välttää. Jos esitätettyä ruiskua ei käytetä heti kun neulan suojakorkki on poistettu, ruisku on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitätetty ruisku.

Jos et neulan ihon alle pistämisen jälkeen pysty painamaan ruiskun mäntää, sinun on laitettava esitätetty ruisku pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan ja otettava käyttöön uusi esitätetty ruisku.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tyenne sisältää

Vaikuttava aine on tosilitsumabi.

- Jokainen esitätetty ruisku sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa.

Muut aineet ovat L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, kloorivetetysoolahappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524), injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost

Tyenne on injektioneeste, liuos. Liuos on kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää.

Tyenne on pakattu 0,9 ml:n esitätettyyn ruiskuun, joka sisältää 162 mg tosilitsumabi-injektionestettä, liuosta.

Jokainen pakkaus sisältää 1, 4 tai 12 esitätettyä ruiskua. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

7. Käyttöohjeet

Lue tämä käyttöohje ennen kuin käytät Tyenne-esitäytettyä ruiskua ja joka kerta, kun saat reseptilääkettä uudelleen.

Tärkeää tietoa:

- Lue Tyenne-esitäytetyn ruiskun mukana toimitettu potilaan tietopaketti, jossa olevat tärkeät tiedot sinun on tiedettävä ennen käyttöä.
- Ennen kuin käytät Tyenne-esitäytettyä ruiskua ensimmäistä kertaa, varmista, että lääkäri näyttää sinulle tai hoitajallesi, miten sitä käytetään oikein. Huomaa, että ruisku toimitetaan avoimessa muovialustassa.
- Sokeiden tai heikkonäköisten henkilöiden ei pidä käyttää Tyenne-esitäytettyä ruiskua ilman Tyenne-esitäytetyn ruiskun käyttöön koulutetun henkilön apua
- Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

Säilytys

- Säilytä esitäytettyä ruiskua ulkopakkauksessaan jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa.
- Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa suojassa valolta.
- Pidä esitäytetty ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Tyenne ei saa jäätyä.

Älä käytä Tyenne esitäytettyä ruiskua jos se on jäänyt tai jätetty suoraan auringonvaloon koska siitä voi seurata sairastuminen.

Tyenne esitäytetyn ruiskun käyttö

- Pistä Tyenne aina lääkärin opettamalla tekniikalla.
- Tyenne esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kerta-annokseen (kertakäyttöön).

Älä jaa Tyenne-esitäytettyä ruiskua toisen henkilön kanssa. Voit tartuttaa toiselle henkilölle infektion tai saada infektion häneltä.

- Tyenne-esitäytetyssä ruiskussa on kirkas neulansuojus, joka peittää neulan pistoksen jälkeen.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos kartonki on auki tai vahingoittunut.

Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle pinnalle.

Esitäytetty ruisku voi olla rikki, vaikka et näkisikään sitä.

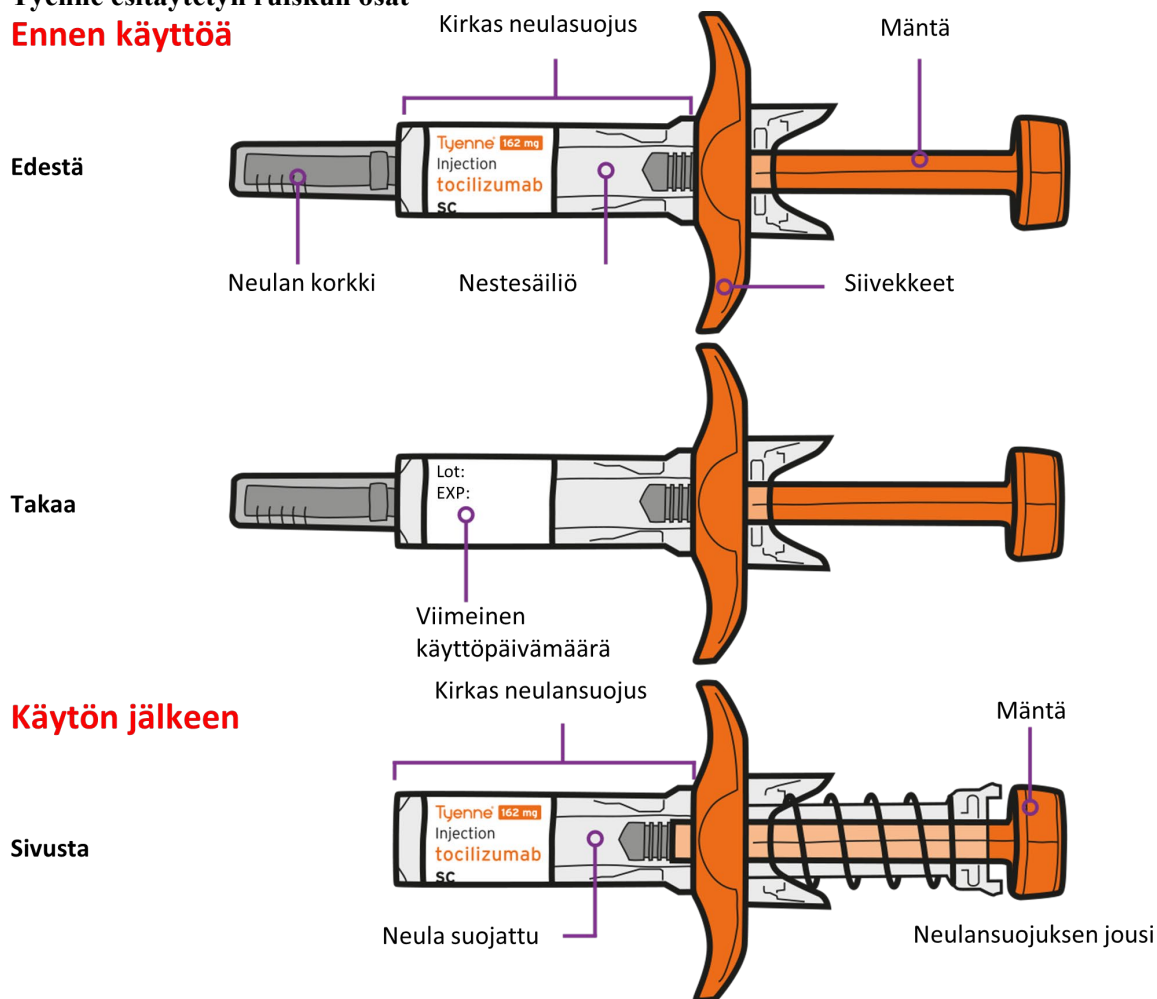
Älä poista neulan korkkia esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään.

Älä yritä käyttää esitäytettyä ruiskua uudelleen, koska se voi aiheuttaa infektion.

Matkustus Tyenne esitäytetyn ruiskun kanssa

- Tarvittaessa, esimerkiksi matkoilla, Tyenne-esitäytetty ruisku voidaan säilyttää huoneenlämmössä 20–25 °C:n lämpötilassa enintään 14 päivän ajan.
- Heitä pois (hävitä) Tyenne, jota on säilytetty huoneenlämmössä 20–25 °C:n välillä ja jota ei ole käytetty 14 päivän kuluessa.
- Kun matkustat lentokoneella, tarkista aina lentoyhtiön ja lääkärin kanssa, voitko ottaa ruiskeena annettavia lääkkeitä mukaasi. Kuljeta Tyenne aina käsimatkatavaroissa, koska lentokoneen matkatavaratila voi olla hyvin kylmä ja Tyenne voi jäätyä.

Tyenne esitetytyn ruiskun osat Ennen käyttöä



Kuva A

Älä yritä aktivoida kirkasta neulasuojaa ennen pistämistä.

Vaihe 1: Pistoksen valmistelu

1.1 Valitse puhtas, tasainen työskentelyalusta, kuten pöytä tai taso hyvin valaistussa tilassa.

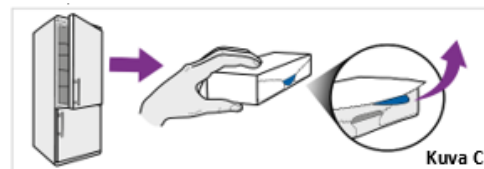
1.2 Tarvitset myös (Kuva B):

- 1 desinfointipyyhe paikan puhdistamiseksi ennen pistosta
- 1 steriili pumpulipallo tai sideharso käytettäväksi pistoksen jälkeen
- 1 viiltävälle jätteelle tarkoitettu jätesäiliö ruiskusuojan ja ruiskun turvallista hävittämistä varten (katso **Vaihe 7 “Hävitä ruisku”**).



Kuva B

1.3 Ota Tyenne-pakkaus ulos jääkaapista ja avaa se (Kuva C).



1.4 Poista Tyennen muovialusta pakkauksesta:

Aseta muovialusta ja esitäytetty ruisku puhtaalle tasaiselle alustalle.

1.5 Anna esitäytetyn ruiskun muovialustassaan olla ainakin 30 minuuttia

huoneenlämmössä ennen käyttöä, jotta lääke lämpenee huoneenlämpöiseksi. (Kuva D). Kylmän lääkkeen pistäminen voi aiheuttaa sen, että pistos tuntuu epämiellyttävältä ja että mäntää on vaikea työntää sisään.



Älä nopeuta lämpenemistä millään tavalla, kuten mikroaaltouunissa, tai laita ruiskua kuumaan veteen tai suoraan auringonvaloon.

Älä irrota neulan suojakorkkia, kun jätät Tyenne-esitäytetyn ruiskun lämpenemään huoneenlämpöiseksi

1.6 Valmistele ja tarkista muistiinpanosi aiemmista pistospaikoista. Tämä auttaa sinua valitsemaan sopivan pistoskohdan tätä pistosta varten. (katso Vaihe 8 “**Merkitse pistos muistiin**”).

Vaihe 2: Pese kätesi

2.1 Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä ja kuivaa ne puhtaalla pyyhkeellä (Kuva E).

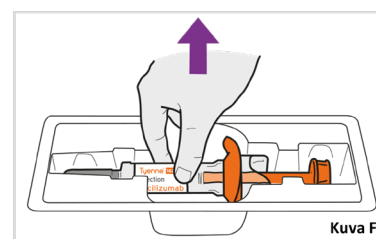


Vaihe 3: Tarkista ruisku

Poista Tyenne esitäytetty ruisku muovialustasta

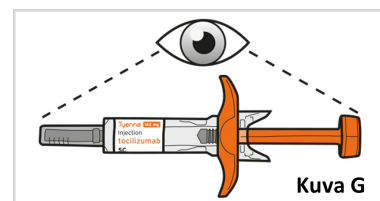
- Aseta sormet kummallekin puolelle, kirkkaan neulasuojan keskelle.
- Vedä esitäytetty ruisku suoraan ylös ja ulos lokerosta. (Kuva F).

Älä nosta esitäytettyä ruiskua männästä tai ruiskun suojakorkista. Se voi vahingoittaa esitäytettyä ruiskua tai aktivoida kirkkaan neulasuojuksen.

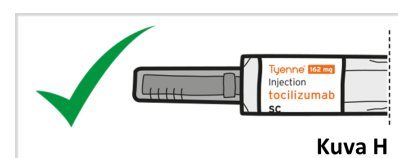


3.1 Tarkista esitäytetty ruisku:

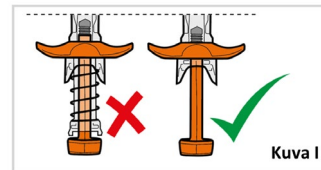
- Ruisku, kirkas neulasuojus ja neulan suojakorkki ovat ehjiä ja vahingoittumattomia (Kuva G).



- Neulan suojakorkki on turvallisesti kiinni (Kuva H).



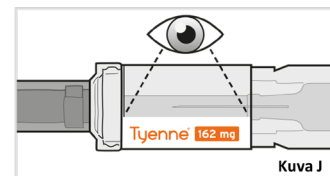
- Neulansuojuksen jousi ei ole pidentynyt (**Kuva I**)



Älä käytä ruiskua, jos se näyttää vioittuneen. Viallinen ruisku on hävitettävä. Laita se terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön ja ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin. (katso **Kohta 7 “Hävitä ruisku”**).

3.2 Tarkista liuos varmistaaksesi, että

- se on kirkasta, väritöntä tai vaalean keltaista eikä siinä ole hiukkasia (**Kuva J**).



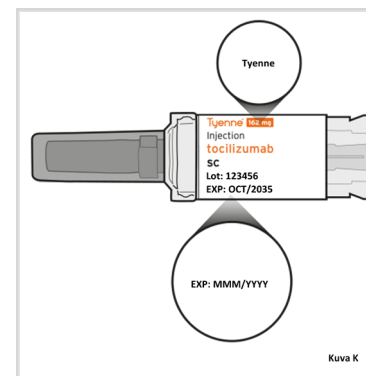
Älä käytä ruiskua, jos liuos on sameaa, värjäntynyttä tai sisältää hiukkasia tai hiutaleita, tai on mitenkään vioittunut. Jos liuos on sameaa, värjäntynyttä tai sisältää hiukkasia tai hiutaleita, ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin sekä laita ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön. (katso **Kohta 7 “Hävitä ruisku”**)

3.3 Tarkista etiketti varmistaaksesi, että

- ruiskussa lukee Tyenne (**Kuva K**).
- ruiskun viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP) ei ole ohitettu (**Kuva K**).

Älä käytä ruiskua, jos

- ruiskussa ei lue Tyenne.
- ruiskun viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.



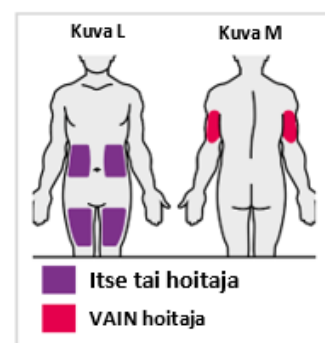
Jos ruiskussa ei lue Tyenne tai viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu, ota yhteys hoitohenkilökuntaan tai apteekkiin sekä laita ruisku terävälle jätteelle tarkoitettuun jätesäiliöön. (katso **Kohta 7 “Hävitä ruisku”**).

Vaihe 4: Valitse pistoskohta

4.1 Valitse pistoskohta (**Kuva L**):

- reiden yläosasta tai
- vatsasta (pistoskohdan etäisyyden navasta oltava vähintään 5 cm).
- Jos annat pistoksen toiselle ihmiselle, voit pistää käsivarsien takapuolelle. (**Kuva M**).

Älä yritä itse käyttää käsivarren yläosaa pistoskohtana. Pistä vain osoitettuihin kohtiin.



4.2 Valitse aina eri pistoskohta (vähintään 3 cm:n etäisyydellä aikaisemmasta pistoskohdasta) vähentääksesi punoitusta, ärsytystä tai muita iho-ongelmia.

Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma, arpia tai raskausarpia, luomia tai tatuointeja.

Jos sinulla on psoriaasi, **älä** pistä kohtaan, jossa ihosta on vaurioita tai koholla olevia, paksuja, punaisia, hilseileviä läikkiä.

Vaihe 5: Puhdista pistoskohta

5.1 Puhdista pistoskohdan iho desinfiointipyyhkeellä pyörivin liikkein (**Kuva N**). Anna ihon kuivua ennen pistosta.

Älä puhalla tai koske puhdistettuun pistoskohtaan.



Vaihe 6: Pistäminen

6.1 Kun olet valmis pistämään, poista neulansuojus

• Pidä ruiskua kirkkaasta neulansuojuksesta toisessa kädessä. (**Kuva O**).

• Poista toisella kädellä neulansuojus vetämällä suojus suoraan irti (**Kuva O**).

Älä pidä männästä kiinni, kun poistat neulansuojuksen.

Jos et saa poistettua neulansuojusta, pyydä apua hoitajaltasi tai ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

• Pane neulansuojus terävälle jätteelle tarkoitettuun jätessäiliöön.

Neulasta voi valua muutama pisara nestettä. Tämä on normaalia eikä vaikuta annokseesi.

Älä kosketa neulaa tai anna sen osua mihinkään neulansuojuksen poistamisen jälkeen koska se voi aiheuttaa vahingossa neulanpiston.

6.2 Nipistä iho poimulle

• Nipistä toisella kädellä iho varovasti poimulle (älä purista äläkä koske puhdistettuun kohtaan) ja pidä siitä tiukasti kiinni, jotta pistos ei osu lihakseen (**Kuva P**). Pistos lihakseen tuntuisi epämiellyttävältä.

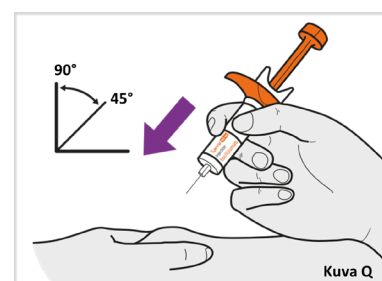


6.3 Työnnä neula ihoon

Ota ruiskusta kynäote.

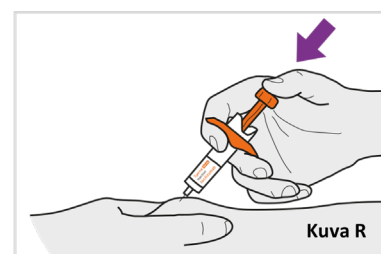
• Työnnä neula kokonaan ihon sisään 45–90 asteen kulmassa yhdellä nopealla, lyhyellä liikkeellä (**Kuva Q**). Pistä siinä kulmassa kuin sinua on neuvottu.

On tärkeää käyttää oikeaa kulmaa, jotta lääke pääsee ihon alle (rasvakudokseen), tai pistos voi olla kivulias, eikä lääke välttämättä tehoa.



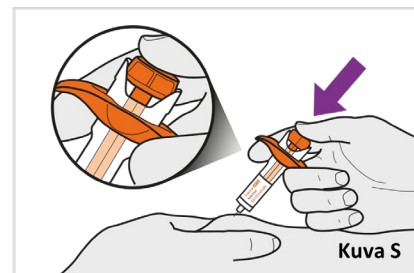
6.4 Pistä liuos

• Paina mäntä kokonaan sisään varovasti peukalolla painaen (**Kuva R**).



- Paina mäntää alaspäin koko annoksen antamiseksi, kunnes et voi enää painaa (**Kuva S**).

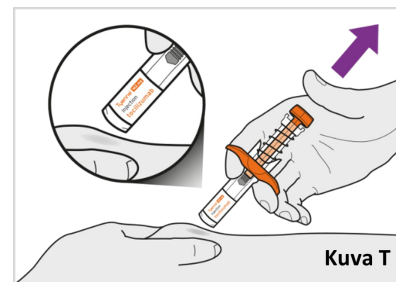
Älä irrota neulaa ihosta, kun mäntä on kokonaan sisään painettuna.



Kuva S

6.5 Lopeta pistäminen

- Pidä ruisku paikoillaan samassa kulmassa vakaasti ja liikuttamatta.
- Siirrä peukalo hitaasti pois männän päältä. Tällöin mäntä liikkuu ylös. Neula vetäytyy kirkkaan neulansuojuksen sisään ja peittyy kokonaan (**Kuva T**).
- Vapauta nipistetty ihopoimu.



Kuva T

Tärkeää: Soita hoitohenkilökunnalle tai apteekkiin, jos:

- kirkas neulansuojus ei peitä neulaa pistoksen jälkeen.

Väärän lääkemäärän pistäminen vaikuttaa hoitoosi.

Älä käytä ruiskua uudelleen vaikka lääkettä olisi vielä jäljellä.

Älä laita neulan suojakorkkia takaisin paikoilleen, jotta et saa neulanpistoa.

6.6 Pistoksen jälkeen

Jos pistoskohdassa on verenvuotoa tai nestettä, paina sitä kevyesti vanutupolla tai harsotaitoksella (**Kuva U**). Tarvittaessa voit käyttää liimasidosta.

Älä hiero pistoskohtaa.

Vaihe 7: Hävitä ruisku



Kuva U

7.1 Hävitä käytetty ruisku heti käytön jälkeen laittamalla se viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jättesäiliöön (**Kuva V**).

Jos sinulla ei ole viiltävälle jätteelle tarkoitettua jättesäiliötä, voit käyttää astiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- on suljettavissa tiiviisti puhkeamattomalla kannella, jota viiltävä jäte ei läpäise
- pysyy tukevasti pystyasennossa käytön aikana
- ei vuoda
- on varustettu sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä varoittavalla etiketillä.

Kun säiliö on lähes täynnä, noudata viiltävää jätettä sisältävän jättesäiliön hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita. **Älä** hävitä käytettyä ruiskua kotitalousjätteen mukana.



Kuva V

Älä hävitä viiltävälle jätteelle tarkoitettua jätessäiliötä kotitalousjätteen mukana, elleivät paikalliset ohjeet salli tätä.

Älä kierrätä viiltävälle jätteelle tarkoitettua jätessäiliötä.

Pidä Tyenne esitetyt ruiskut ja viiltävälle jätteelle tarkoitettu jätessäiliö poissa lasten ulottuvilta.

Vaihe 8: Merkitse pistos muistiin

8.1 Merkitse pistoksen antopäivämäärä, ajankohta ja pistopaikka muistiin, jotta muistat, milloin ja mihin pistos pitää antaa seuraavalla kerralla. **(Kuva W)**.

Saattaa myös olla hyödyllistä kirjoittaa ylös kaikki pistosta koskevat kysymykset tai huolenaiheet, jotta voit kysyä niitä hoitohenkilökunnalta.

Jos sinulla on kysymyksiä tai huolenaiheita Tyenne esitetyistä ruiskusta, ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan, joka on perehtynyt Tyenneen.



Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tyenne 162 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä 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 aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tämän pakkausselosteen lisäksi saat **potilaskortin**. Se sisältää tärkeää tietoa turvallisuudesta, mikä sinun on hyvä tietää, ennen Tyenne hoitoa ja sen aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tyenne on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tyennea
3. Miten Tyennea käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tyennen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tyenne on ja mihin sitä käytetään

Tyennen vaikuttavana aineena on tosilitsumabi. Se on proteiini (monoklonaalinen vasta-aine), joka on valmistettu elävissä soluissa ja estää tietyn, elimistön tulehdusprosesseihin osallistuvan proteiinin, interleukiini-6 sytokiinin, toimintaa. Tämän proteiinin toimintaa estämällä voidaan vähentää elimistön tulehdusreaktioita. Tyennea käytetään:

- **kohtalaisen tai vaikean aktiivisen nivelreuman hoidossa aikuispotilaille**, jotka eivät ole saaneet riittävää apua aikaisemmasta hoidosta.
- **vaikean aktiivisen ja etenevän nivelreuman hoitoon aikuispotilaille**, jotka eivät ole aiemmin käyttäneet metotreksaattia.

Tyenne lievittää nivelreuman oireita, kuten nivelkipua ja -turvotusta ja voi siten parantaa toimintakykyäsi päivittäisissä toiminnoissa. Tyennen on osoitettu hidastavan taudin aiheuttamia nivel- ja rustovaurioita ja lisäävän kykyäsi selviytyä päivittäisistä askareista.

Tyenne-hoitoa annetaan yleensä yhdessä metotreksaatiksi kutsutun toisen nivelreumalääkkeen kanssa. Tyennea voidaan antaa myös yksin, jos lääkäri toteaa, että metotreksaatti ei sovi sinulle.

- **jättisoluarteriitiksi kutsutun valtimosairauden hoitoon aikuispotilaille**. Jättisoluarteriitti johtuu kehon suurimpien valtimoiden, etenkin verta päähän ja kaulaan kuljettavien valtimoiden, tulehduksesta. Oireita voivat olla päänsärky, väsymys ja leukakipu. Seurauksia voivat olla aivohalvaus ja sokeutuminen.

Tyenne voi lievittää pään, kaulan ja käsivarsien valtimoiden ja laskimoiden kipua ja turvotusta.

Jättisoluarteriittia hoidetaan usein steroideiksi kutsutuilla lääkkeillä. Ne tavallisesti tehoavat, mutta suurina annoksina käytettyinä niillä voi olla haittavaikutuksia. Steroidiannoksen pienentäminen voi myös johtaa jättisoluarteriitin voimakkaaseen pahenemiseen. Tyennen lisääminen hoitoon tarkoittaa, että steroideja voidaan käyttää lyhyemmän aikaa, ja jättisoluarteriitti pysyy silti hallinnassa.

- **12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen yleisoireisen lastenreuman hoitoon.** Yleisoireinen lastenreuma on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä sekä kuumetta ja ihottumaa.

Tyennea annetaan yleisoireisen lastenreuman oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

- **12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille ja nuorille aktiivisen polyartriitin hoitoon.** Polyartriitti on tulehdussairaus, joka aiheuttaa kipua ja turvotusta yhdessä tai useammassa nivelessä.

Tyennea annetaan polyartriitin oireiden lievittämiseksi ja sitä voidaan antaa yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Tyennea

Älä käytä Tyennea

- jos olet tai hoitamasasi lapsipotilas on allerginen tosilitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla tai huollettavanasi olevalla lapsella on aktiivinen vaikea infektio.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua. Älä käytä Tyennea.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Tyennea.

- **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset **allergisia reaktioita**, kuten puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen vinkumista, voimakasta huimausta tai pyörrytystä, huulien, kielen tai kasvojen turvotusta tai ihon kutinaa, nokkosihottumaa tai ihottumaa lääkkeen pistämisen (injektion) aikana tai sen jälkeen.
- Jos sinulla on esiintynyt allergisen reaktion oireita Tyennen pistämisen jälkeen, älä pistä seuraavaa annosta ennen kuin olet kertonut asiasta lääkärille JA lääkäri on kehottanut sinua ottamaan seuraavan annoksen.
- Jos sinulla on mikä tahansa **infektio**, lyhyt- tai pitkäaikainen, tai jos sairastat usein infektioitauteja. **Kerro välittömästi lääkärille**, jos tunnet itsesi sairaaksi. Tyenne 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 Tyenne-hoidon aloittamista lääkäri tutkii, onko sinulla tuberkuloosiin viittaavia merkkejä tai oireita. Kerro välittömästi lääkärille, jos havaitset tuberkuloosiin viittaavia oireita (esim. itsepintainen yskä, painon lasku, voimattomuus, lievä lämmönnousu) tai saat minkä tahansa infektion Tyenne-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 Tyenne-hoidon aloittamista.
- Kerro lääkärille, jos **potilas on hiljattain rokotettu** tai hänelle suunnitellaan rokotuksen antamista. Kaikille potilaille suositellaan rokotusten antamista voimassa olevien rokotussuositusten mukaisesti ennen Tyenne-hoidon aloittamista. Tiettytyypisiä rokotteita ei pidä antaa Tyenne-hoidon aikana.
- Kerro lääkärille, jos sairastat **syöpää**. Lääkäri päättää, sopiiko Tyenne-hoito sinulle.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on todettu **sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä**, kuten kohonnut verenpaine ja kohonneet kolesterolitasot. Näitä riskitekijöitä tulee seurata Tyenne-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 Tyenne-hoidon aloittamista alhaisen valkosolu- tai verihiutalemäärän tai liian korkeiden maksaentsyymiarvojen selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Ihon alle pistettävää Tyenne-injektiota ei suositella alle 12-vuotiaille potilaille.

Tyenne-hoitoa ei saa antaa aktiivista yleisoireista lastenreumaa sairastaville lapsipotilaille, joiden paino on alle 10 kg.

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

Muut lääkevalmisteet ja Tyenne

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä. Tyenne voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon, jolloin niiden annosta voi olla tarpeen muuttaa. **Kerro lääkärille**, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät jonkin seuraavista vaikuttavista aineista:

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

Rokotuksiin liittyen, katso Varoitukset-osio yllä.

Riittämättömän kliinisen kokemuksen takia Tyennea ei suositella käytettäväksi yhdessä muiden nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin hoitoon tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

Tyennea ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Kerro lääkärille, jos olet tai epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Tyenne sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 0,9 ml annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tyenneä käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Hoidon määrää ja aloittaa nivelreuman, yleisoireisen lastenreuman, polyartriitin tai jättisoluarteriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Aikuiset, joilla nivelreuma tai jättisoluarteriitti

Suositteltu annos

Annostus **aikuisille nivelreuman tai jättisoluarteriitin** hoitoon on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran viikossa.

Yleisoireista lastenreumaa sairastavat nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)

Tavanomainen Tyenne-annos riippuu potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran kahdessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran viikossa.

Polyartriittia sairastavat nuoret (12-vuotiaat ja vanhemmat)

Tavanomainen Tyenne-annos riippuu potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on **alle 30 kg**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran kolmessa viikossa
- Jos potilaan paino on **30 kg tai enemmän**: annos on 162 mg (yhden esitätetyn kynän sisältö) kerran kahdessa viikossa.

Tyenne annetaan pistoksena ihon alle (*ihonalaisesti*). Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa antaa Tyenne-pistoksen sinulle hoidon alussa. Lääkäri voi kuitenkin päättää, että voit itse pistää Tyennen. Tällöin sinulle neuvotaan, miten Tyenne pistetään. Jos potilas, esim. lapsi, ei voi pistää Tyenne-pistosta itse, vanhemmat ja potilasta hoitavat henkilöt saavat opastusta lääkkeen pistämiseen.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysymyksiä lääkkeen pistämisestä itsellesi tai hoidossasi olevalle nuorelle. Yksityiskohtaiset ohjeet lääkkeen pistämiseen löydät tämän pakkausselosteen lopusta.

Jos otat enemmän Tyenneä kuin pitäisi

On epätodennäköistä, että saisit lääkettä liikaa, koska Tyenneä otetaan yhden esitätetyn kynän sisältämä määrä. Jos kuitenkin olet huolissasi tästä, keskustele asiasta lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Jos nivelreumaa tai jättisoluarteriittia sairastavan aikuisen tai yleisoireista lastenreumaa sairastavan nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu

On erittäin tärkeää käyttää Tyennea juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos huomaat 7 päivän kuluessa viikoittaisen annoksen unohtuneen, ota annos hoito-ohjelman mukaisena seuraavana lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat 7 päivän kuluessa kerran kahdessa viikossa otettavan annoksen unohtuneen, pistä annos heti sen muistaessasi, ja ota seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos huomaat vasta myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa annoksen unohtuneen tai jos et ole varma, milloin Tyenne pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

Jos polyartriittia sairastavan nuoren annos jää ottamatta tai unohtuu

On erittäin tärkeää käyttää Tyennea juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Huolehdi seuraavan annoksen ottamisesta.

- Jos annoksen unohtuminen huomataan 7 päivän kuluessa, pistä annos heti sen muistaessasi ja seuraava annos normaalina lääkkeenottoajankohtana.
- Jos annoksen unohtuminen huomataan myöhemmin kuin 7 päivän kuluessa tai jos et ole varma, milloin Tyenne pitäisi pistää, soita lääkärille tai apteekkiin.

Jos lopetat Tyenne-hoidon

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: ota heti yhteyttä lääkäriin.

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

Allergiset reaktiot pistoksen aikana tai pistoksen jälkeen:

- hengitysvaikeudet, puristava tunne rintakehässä tai pyöräytyminen
- 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

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

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

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Näitä 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)
- pistoskohdan reaktiot.

Yleisiä haittavaikutuksia:

Näitä 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 bilirubiini
- veren matala fibrinogeenipitoisuus (fibrinogeeni on veren hyytymiseen osallistuva valkuaisaine).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Näitä 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 haittavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1000:sta

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

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia:

Näitä saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta

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

Haittavaikutukset yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla

Haittavaikutukset ovat yleisoireista lastenreumaa tai polyartriittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla yleensä samankaltaisia kuin aikuisilla. Joitakin haittavaikutuksia esiintyy lapsilla ja nuorilla useammin: nenän ja kurkun tulehdus, päänsärky, pahoinvointi ja vähentynyt veren valkosolumäärä.

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.

5. Tyennen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Säilytä esitätetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun esitätetty kynä on otettu jääkaapista, se voidaan säilyttää enintään 25 °C:n lämpötilassa korkeintaan 2 viikkoa. Esitätetty kynä on suojattava valolta, ja se on hävitettävä, jos sitä ei käytetä 14 päivän kuluessa.

Älä käytä esitätettyä kynää, jos lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia tai jos liuos ei ole väritöntä tai kellertävää tai jos esitätetyn kynän jokin osa vaikuttaa vialliselta.

Esitätettyä kynää ei saa ravistaa. Pistäminen on aloitettava heti kun neulan suojakorkki on poistettu, jotta lääkkeen kuivuminen ja neulan tukkeutuminen voidaan välttää. Jos esitätettyä kynää ei käytetä heti kun neulan suojakorkki on poistettu, se on laitettava pistävälle ja viiltävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan, ja käyttöön on otettava uusi esitätetty kynä.

Jos oranssi männänvarsi ei liiku aktivointipainikkeen painamisen jälkeen, esitätetty kynä on hävitettävä viiltävälle jätteelle tarkoitettussa astiassa. **Älä** yritä käyttää esitätettyä kynää uudelleen. Älä toista pistosta toisella esitätetyllä kynällä. Ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tyenne sisältää

- Vaikuttava aine on tosilitsumabi.
Jokainen esitätetty kynä sisältää 162 mg tosilitsumabia 0,9 ml:ssa.
- Muut aineet ovat L-arginiini, L-histidiini, L-maitohappo, natriumkloridi, polysorbaatti 80, kloorivetyhappo (E507) ja/tai natriumhydroksidi (E524), injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tyenne on injektioneste, liuos. Liuos on kirkas ja väritöntä tai hieman kellertävää.

Tyenne on pakattu 0,9 ml:n esitätettyyn kynään, joka sisältää 162 mg tosilitsumabi-injektionestettä.

Jokainen pakkaus sisältää 1 tai 4 esitätettyä kynää. Monipakkaus sisältää 12 (3 x 4) esitätettyä kynää. **Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.**

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Itävalta

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

7. Käyttöohjeet

Lue tämä käyttöohje ennen kuin käytät Tyenne-esitäytettyä kynää.

Lue huolellisesti nämä käyttöohjeet ja noudata niitä ennen kuin aloitat Tyennen käyttämisen ja joka kerta kun saat reseptilääkettä uudelleen. Ohjeessa voi olla uutta tietoa. Nämä tiedot eivät korvaa lääkärin kanssa keskustelua sairaudestasi tai hoidostasi. Jos sinulla on kysymyksiä Tyenne esitäytetyn kynän käytöstä, ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan.

Tärkeää tietoa:

- Lue Tyenne-esitäytetyn kynän mukana toimitetut potilasinformaatiot tärkeistä tiedoista, jotka sinun on tiedettävä ennen käyttöä.
- Ennen kuin käytät Tyenne-esitäytettyä kynää ensimmäistä kertaa, varmista, että lääkäri näyttää sinulle tai hoitajallesi, miten sitä käytetään oikein.
- **Älä** yritä purkaa Tyenne-esitäytettyä kynää missään vaiheessa.
- Pistä Tyenne aina sillä tavalla, kun hoitohenkilökunta sinulle neuvoi.

Tyenne esitäytetyn kynän käyttö

- Esitäytetty kynä on tarkoitettu pistettäväksi itselle tai annosteluun hoitajan avustuksella.
- Esitäytetty kynä on kotikäyttöön.
- **Lapsi voi pistää Tyennen itse, jos sekä hoitohenkilökunta että huoltaja pitävät sitä sopivana.**
- Esitäytettyä kynää **ei saa** käyttää uudelleen. Tyenne esitäytetty kynä on tarkoitettu vain kerta-annokseen (kertakäyttöön).
- **Älä jaa** Tyenne- esitäytettyä kynää toisen henkilön kanssa. Voit tartuttaa toiselle henkilölle infektion tai saada infektion häneltä.
- **Älä** poista kirkasta korkkia esitäytetystä kynästä ennen kuin olet valmis pistämään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos siinä on mitään vaurion merkkejä tai se on pudonnut.

Tyenne esitäytetyn kynän säilytys

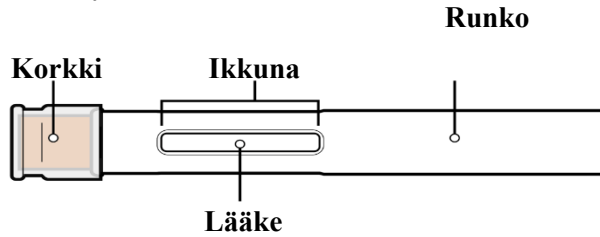
- Säilytä Tyenne jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa.
- Säilytä käyttämätön esitäytetty kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- **Ei** saa jäätyä. Jos Tyenne jäätyy, hävitä se viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jättesäiliöön.
- Pidä Tyenne poissa lämmöstä ja suorasta auringonvalosta.
- Pidä Tyenne esitäytetty kynä poissa lasten ulottuvilta.
- Tyenneä voidaan säilyttää huoneenlämmössä 20 °C – 25 °C ulkopakkauksessaan enintään 14 päivää.
- Heitä (hävitä) Tyenne viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jättesäiliöön, jos se on ollut jääkaapin ulkopuolella enemmän kuin 14 päivää. Jos sitä on säilytetty huoneenlämmössä, älä pane Tyenneä takaisin jääkaappiin.

Matkustus Tyenne esitätetyn kynän kanssa

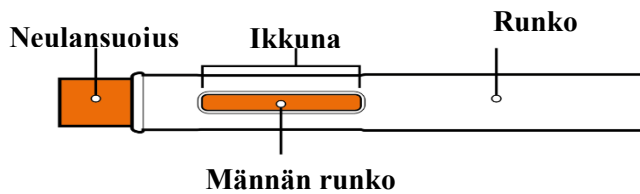
- Kun matkustat lentokoneella, tarkista aina lentoyhtiön ja lääkärin kanssa, voitko ottaa ruiskeena annettavia lääkkeitä mukaasi. Kuljeta Tyenne aina käsimatkatavaroissa, koska lentokoneen matkatavaratila voi olla hyvin kylmä ja Tyenne voi jäätyä.

Tyenne esitätetyn kynän osat

Ennen käyttöä



Käytön jälkeen

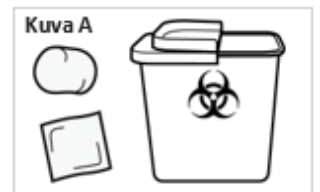


Vaihe 1: Pistoksen valmistelu

1.1 Valitse puhdas, tasainen työskentelyalusta, kuten pöytä tai taso hyvin valaistussa tilassa.

1.2 Tarvitset myös (ei mukana pakkauksessa) (katso **Kuva A**):

- steriilin vanutupon tai harsotaitoksen
- desinfiointipyyhkeen
- viiltävälle jätteelle tarkoitetun jättesäiliön (katso Vaihe 8, "Hävitä esitätetty kynä").

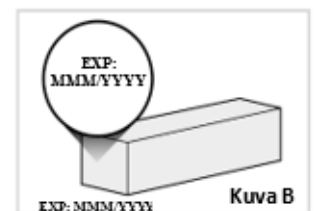


1.3 Ota kotelo jääkaapista.

Älä pidä esitätettyä kynää jääkaapin ulkopuolella kauempaa kuin 14 päivää käyttämättä sitä.

1.4 Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä kotelon kyljestä (katso **Kuva B**).

Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.



1.5 Ota sinetöity alusta pois pakkauksesta. Tarkista sinetöity alusta ettei se ole vahingoittunut ja ettei viimeistä käyttöpäivämäärää ole ohitettu.

Älä käytä esitätettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu, koska se ei ole turvallista.

Älä käytä esitätettyä kynää, jos alusta näyttää **vahingoittuneen** tai jos se näyttää avatulta.

1.6 Anna sinetöidyn alustan olla puhdistetulla pinnalla 45 minuuttia huoneenlämmössä ennen käyttöä, jotta lääke lämpenee huoneenlämpöiseksi (katso **Kuva C**).

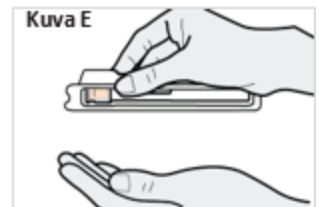
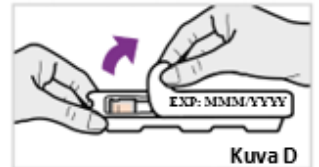
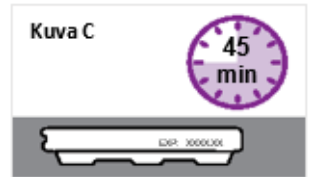
Huom: Jos näin ei tehdä, pistos voi tuntua epämiellyttävältä ja pistäminen voi kestää kauemmin.

Älä lämmitä millään tavalla, kuten mikroaaltouunissa, kuumassa vedessä tai suorassa auringonvalossa.

Pidä Tyenne poissa lasten ulottuvilta.

1.7 Irrota tiiviste alustalta (katso **Kuva D**), ja käännä alusta ylösalaisin kertakäyttöisen esitäytetyn kynän poistamiseksi (katso **Kuva E**).

Älä poista esitäytetyn kynän kirkasta korkkia ennen kuin olet valmis pistämään, jotta et satuta itseäsi.



Vaihe 2: Tarkista esitäytetty kynä

2.1 Tarkista esitäytetty kynä varmistaaksesi, ettei se ole säröllä tai muuten vahingoittunut (katso **Kuva F**).

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos siinä on vaurion merkkejä tai se on pudonnut.

2.2 Tarkista esitäytetyn kynän etiketti varmistaaksesi, että

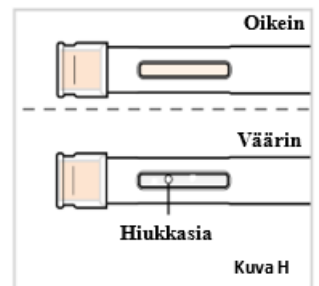
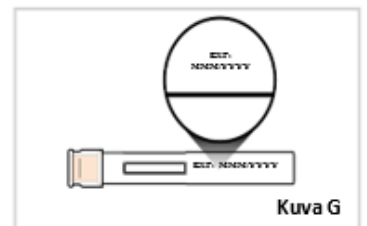
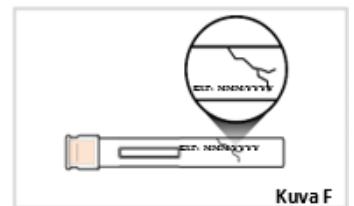
- esitäytetyssä kynässä lukee **Tyenne**
- esitäytetyn kynän viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP) ei ole ohitettu (katso **Kuva G**).

Älä käytä esitäytettyä kynää, jos etiketissä ei lue Tyenne ja/tai jos etiketissä mainittu viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu.

2.3 Katso lääketä kynän ikkunasta. Varmista, että lääke on **kirkasta, väritöntä tai vaalean keltaista**, eikä sisällä hiutaleita tai hiukkasia (katso **Kuva H**).

Huom: Lääkkeessä olevat ilmakuplat ovat normaaleja.

Älä käytä, jos neste on sameaa, värjäytynyttä tai jos siinä on kokkareita tai hiukkasia, koska sitä ei ehkä ole turvallista käyttää.



Vaihe 3: Pese kädet

3.1 Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla ja kuivaa ne puhtaaseen pyyhkeeseen (katso **Kuva I**).



Vaihe 4: Valitse pistoskohta

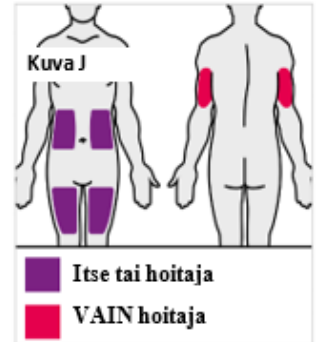
4.1 Jos pistät itseäsi, voit pistää:

- reiden yläosaan
- vatsaan (pistoskohdan etäisyyden navasta oltava vähintään 5 cm).
- Jos annat pistoksen toiselle ihmiselle, voit pistää käsivarsien takapuolelle (katso **Kuva J**).

Huom: Valitse aina eri pistoskohta vähentääksesi punoitusta, ärsytystä tai muita iho-ongelmia.

Älä pistä kohtaan, jossa on aristusta, mustelmia, punoitusta, kovettuma, vaurioita, luomia, arpia, raskausarpia tai tatuointeja.

Älä käytä esitäytettyä kynää vaatteiden läpi.



Vaihe 5: Puhdista pistoskohta

5.1 Puhdista pistoskohdan iho desinfiointipyyhkeellä (**kuva K**). Anna ihon kuivua.

Älä puhalla tai koske puhdistettuun pistoskohtaan.



Vaihe 6: Pistäminen

6.1 Kun olet valmis pistämään, pidä esitäytettyä kynää toisessa kädessä kirkas korkki osoittaen suoraan ylöspäin.

Vedä toisella kädelläsi kirkas korkki tiukasti suoraan irti kiertämättä (katso **Kuva L**).

Huom: Käytä esitäytettyä kynää **heti** korkin poistamisen jälkeen saastumisen välttämiseksi.

Älä yritä laittaa korkkia takaisin missään vaiheessa, ei edes pistoksen lopuksi.

Älä koske neulansuojukseen (esitäytetyn kynän kärjessä olevaan oranssiin osaan), koska se voi aiheuttaa vahingossa neulanpiston.

6.2 Hävitä kirkas korkki.

6.3 Käännä esitäytetty kynä niin, että oranssi neulansuojus osoittaa alaspäin.

6.4 Aseta esitäytetty kynä käteesi niin, että näet kynän ikkunan.

6.5 Aseta esitäytetty kynä ihoa vasten 90 asteen (suorassa) kulmassa (katso **Kuva M**).



Huom: Varmistaaksesi, että pistät ihon alle (rasvakudokseen), **älä** pidä esitäytettyä kynää vinossa.

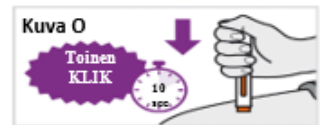
Huom: Sinun ei tarvitse nipistää ihoa poimulle.

Lue kaikki vaiheet 6.6–6.9 ennen aloittamista, jotta voit varmistaa, että pistät koko annoksen:

6.6 Paina esitäytettyä kynää yhdellä liikkeellä tiukasti ihoa vasten, kunnes kuulet **ensimmäisen naksahduksen**. Oranssi männänvarsi liikkuu pistoksen aikana ikkunan läpi (tämä tarkoittaa, että pistos on alkanut) (katso **Kuva N**).



6.7 ODOTA ja pidä esitäytetty kynä paikallaan, kunnes kuulet **toisen naksahduksen**. Tämä voi kestää jopa 10 sekuntia. Jatka pitämistä (katso **Kuva O**).



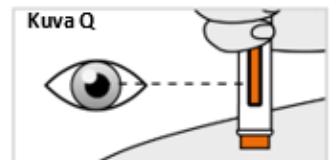
6.8 Odota ja kuultuasi toisen naksahduksen laske hitaasti viiteen. Pidä esitäytettyä kynää paikallaan varmistaaksesi, että pistät täyden annoksen. (ks. **Kuva P**).

Älä nosta esitäytettyä kynää, ennen kuin olet varma, että 5 sekuntia on kulunut ja pistos on valmis.



6.9 Pitäen esitäytettyä kynää paikallaan, tarkista kynän ikkunasta, että oranssi männänvarsi on ilmestynyt kokonaan katseluikkunaan ja on lakannut liikkumasta. (ks. **Kuva Q**).

Huom: Jos oranssi männänvarsi ei tullut kokonaan alas tai jos uskot, ettet saanut koko pistosta, ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan. **Älä** yritä toistaa pistosta uudella esitäytetyllä kynällä

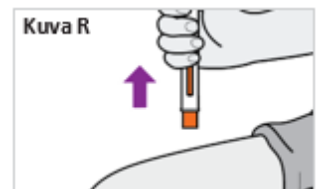


Vaihe 7: Nosta ja tarkista esitäytetty kynä

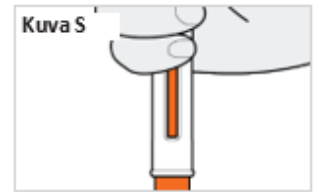
7.1 Kun pistos on valmis, nosta esitäytetty kynä suoraan pois iholta (ks. **Kuva R**).

Huom: Neulansuojus liukuu alas ja peittää neulan.

Älä laita takaisin esitäytetyn kynän korkkia.



7.2 Tarkista kynän ikkunasta, että oranssi männänvarsi on tullut kokonaan alas (ks. **Kuva S**).



Huom.: Jos oranssi männänvarsi ei tullut kokonaan alas tai jos epäilet ettet saanut koko annosta, ota yhteyttä hoitohenkilökuntaan. **Älä** yritä toistaa pistosta uudella esitäytetyllä kynällä.

7.3 Jos pistoskohdassa on verenvuotoa, paina sitä kevyesti vanutupolla tai harsotaitoksella kunnes vuoto loppuu (ks. **Kuva T**).



Älä hiero pistoskohtaa.

Vaihe 8: Hävitä esitäytetty kynä

8.1 Hävitä käytetty esitäytetty kynä heti käytön jälkeen laittamalla se viiltävälle jätteelle tarkoitettuun jättesäiliöön (ks. **Kuva U**).

Älä laita kirkasta korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.

Älä heitä (hävitä) esitäytettyä kynää kotitalousjätteen mukana.

Älä käytä uudelleen esitäytettyä kynää.

Jos sinulla **ei** ole viiltävälle jätteelle tarkoitettua jättesäiliötä, voit käyttää astiaa, joka

- on valmistettu kovamuovista
- on suljettavissa tiiviisti puhkeamattomalla kannella, jota viiltävä jäte ei läpäise
- pysyy tukevasti pystyasennossa käytön aikana
- ei vuoda
- on varustettu sisällä olevasta vaarallisesta jätteestä varoittavalla etiketillä.

Kun säiliö on lähes täynnä, noudata viiltävää jätettä sisältävän jättesäiliön hävittämistä koskevia paikallisia ohjeita.

Älä hävitä viiltävälle jätteelle tarkoitettua jättesäiliötä kotitalousjätteen mukana.

Älä kierrätä viiltävälle jätteelle tarkoitettua jättesäiliötä.

Pidä viiltävälle jätteelle tarkoitettu jättesäiliö aina poissa lasten ulottuvilta.



Vaihe 9: Merkitse pistos muistiin

9.1 Pistoksen antopäivämäärät ja -kohdat kannattaa merkitä muistiin, jotta muistat, milloin ja mihin pistos pitää antaa seuraavalla kerralla. (ks. **Kuva V**).

